

Trabajo de Fin de Grado  
Grado en Ingeniería en Tecnologías Industriales

**SIMULACIÓN DEL CÁNCER DE HUESO  
MEDIANTE MODELOS DE POBLACIONES  
CELULARES**

Autor: Ana Carrasco Mantis

Tutor: Francisco Javier Martínez Reina

**Dep. de Ingeniería Mecánica y Fabricación  
Escuela Técnica Superior de Ingeniería  
Universidad de Sevilla**

Sevilla, 2017





Trabajo de Fin de Grado  
Grado en Ingeniería en Tecnologías Industriales

# **SIMULACIÓN DEL CÁNCER DE HUESO MEDIANTE MODELOS DE POBLACIONES CELULARES**

Autor:

Ana Carrasco Mantis

Tutor:

Francisco Javier Martínez Reina

Profesor Contratado Doctor

Dep. de Ingeniería Mecánica y Fabricación

Escuela Técnica Superior de Ingeniería

Universidad de Sevilla

Sevilla, 2017





Trabajo de Fin de Grado: SIMULACIÓN DEL CÁNCER DE HUESO MEDIANTE MODELOS DE  
POBLACIONES CELULARES

Autor: Ana Carrasco Mantis

Tutor: Francisco Javier Martínez Reina

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, 2017

El Secretario del Tribunal



*A mis padres, Antonio y Encarni*

*A mi familia y amigos*

*A mis profesores*



## AGRADECIMIENTOS

---

El hecho de estar escribiendo estas líneas supone el principio del final de una etapa muy importante en mi vida. Unos años de estudio en la Escuela Técnica Superior de Ingeniería de Sevilla llenos de experiencias, cambios y muchas emociones.

Durante este tiempo, no solo hemos adquirido unos conocimientos, sino mucho más importante, nos han enseñado a pensar, a ingeniárnosla para desde una perspectiva más general, entender y resolver el problema. En mi opinión, nos han hecho tener una mentalidad más abierta, imaginación y, sobre todo, mucho ingenio.

Todo ello ha sido posible gracias a los profesores con los que hemos tratado estos años, tanto los que nos han impartido clases, como prácticas. En general, se han interesado mucho por el nivel de entendimiento de sus explicaciones, algunos por hacer sus clases diferentes, amenas, incluso divertidas (por ejemplo, nunca me imaginé que en clases de física nos pudiéramos reír tanto) y eso se agradece mucho. Me llevo muy buenos recuerdos y anécdotas.

Comencé estos estudios porque me gustan mucho las Matemáticas, la Física, etc., pero sin tener muy claro a qué me gustaría dedicarme al finalizarlos. Hasta que conocí la Bioingeniería, en especial la Biomecánica. Utilizar los conocimientos adquiridos de la Ingeniería en el estudio del cuerpo humano, para, por ejemplo, en un futuro poder ayudar a la gente con discapacidad, me parece muy interesante a la vez que gratificante.

Y es aquí donde tengo que agradecer a mi profesor de este Trabajo de Fin de Grado, Javier Martínez Reina, quien me ha permitido profundizar más en estos temas y quien tan amablemente me ha atendido cada vez que se lo he pedido. Además, por ofrecernos la oportunidad de participar como estudiantes voluntarios en el 23º Congreso de la Sociedad Europea de Biomecánica a principios del pasado mes de Julio en nuestra escuela, donde pudimos estar al tanto de las investigaciones Biomecánicas más actuales. Tuve la suerte de poder conocer a Peter Pivonka, cuyos artículos sobre remodelación ósea constituyen la base de este trabajo.

Sin duda, uno de los mejores momentos ha sido conocer a tan buenos compañeros, con los que he compartido horas de estudio, trabajos en grupo, infinidad de apuntes y mucho apoyo moral. Ha sido una experiencia muy enriquecedora y he intentado tomar buena nota de ello. Gracias, amigos.

Finalmente, agradecer a mis padres, Antonio Jesús y M<sup>a</sup> Encarnación, su cariño y apoyo incondicional en todos estos años. Gracias por hacerme mucho más fácil el camino, por brindarme fuerza y actitud positiva incluso cuando a veces me faltaba. Me quedo con una frase que nos gusta mucho a los tres: “Siempre con una sonrisa”. Por supuesto, agradecer también el apoyo del resto de mi familia, mis abuelos, tíos, primos, amigos... Gracias por hacerme confiar siempre en mí y por inculcarme la idea de que todo lo que nos propongamos, si queremos, lo conseguimos. Gracias de corazón.

*Ana Carrasco Mantis*

*Sevilla, 2017*





Con Javier Martínez Reina y Peter Pivonka en el 23º Congreso de la Sociedad Europea de Biomecánica (ESB) celebrado del 2 al 5 de Julio (2017) en la ETSI de Sevilla.





# ÍNDICE DE TEMAS

---

<b>0-Agradecimientos</b>	9
<b>0-Índice de temas</b>	13
<b>0-Índice de tablas</b>	16
 <b>1-Introducción</b>	
1.1-Motivación: Situación del Cáncer en España y Europa	17
1.1.1-Impacto social	18
1.1.2-Impacto económico	19
1.2-Objetivos	19
1.3-Estructura del documento	20
 <b>2-Biología ósea. Patología: Mieloma Múltiple</b>	
2.1-Hueso	21
2.1.1-Funciones	21
2.1.2-Composición	21
2.1.3-Hueso cortical y trabecular	22
2.2-Poblaciones celulares	24
2.2.1-Osteoclastos	24
2.2.2-Osteoblastos	25
2.2.3-Osteocitos	26
2.2.4-Células de borde	26
2.3-BMU	27
2.4-Remodelación Ósea (RO)	28
2.4.1-Definición	28
2.4.2-Factores que influyen en la remodelación ósea	28
2.5-Mieloma Múltiple (MMBD)	30
2.5.1-Definición de la enfermedad	31
2.5.2-Comunicación celular	32

**3-Modelos matemáticos de RO. Estudios previos**

3.0-Nomenclatura .....	30
3.1-Modelos de RO .....	34
3.1.1-Modelo de Komarova et al. (2003) .....	34
3.2-Modelos de RO con MMBD .....	35
3.2.1-Modelo de Koenders y Saso (2016) .....	35
3.2.2-Modelo de Ayati et al. (2010) .....	40

**4-Modelos de RO con MMBD propuesto**

4.1-Modelo de RO de Pivonka et al. (2013) .....	47
4.1.1-Características geométricas y morfológicas del hueso .....	47
4.1.2-Variables y constantes del modelo .....	48
4.1.3-Funciones de Hill .....	52
4.1.4-Regulación geométrica .....	55
4.1.5-Regulación mecánica .....	55
4.1.6-Cambios en $f_{vas}$ y $f_{bm}$ por la actividad celular .....	56
4.1.7-Concentraciones de los factores bioquímicos .....	56
4.1.8-Sistema de ecuaciones diferenciales .....	58
4.2-Daño y mineralización .....	58
4.2.1-Producción de RANKL debida al daño .....	58
4.2.2-Proceso de mineralización .....	61
4.3-Inclusión de las células tumorales en el modelo .....	64
4.3.1-Procesos de comunicación celular .....	64
4.4-Sistema de ecuaciones diferenciales resultante .....	67

**5-Resultados**

5.1-Punto de partida. Equilibrio de remodelación .....	71
5.2-Análisis de sensibilidad de los parámetros tumorales .....	74
5.2.1-Influencia del número inicial de células tumorales .....	75
5.2.2-Variación de los parámetros de comunicación celular .....	77
5.2.3-Variación de las constantes " $k_i$ " .....	88
5.2.4-Variación de las $T_{sat}$ .....	91

<b>6-Conclusiones y trabajos futuros</b> .....	93
<b>7-Bibliografía</b> .....	95
<b>8-Anexos</b>	
Anexo A: Definiciones .....	99
Anexo B: Descripción de las simulaciones realizadas .....	101
Búsqueda del equilibrio de remodelación. Porosidad constante .....	101
Simulaciones en “symbolicPivonka9b” .....	103
Simulaciones en “symbolicPivonka9e” .....	105
Anexo C: Códigos .....	107
“symbolicPivonka9b” .....	107
“symbolicPivonka9e” .....	116

## ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla (1.1). Estimación anual de tumores en España, periodo 1997/2006 .....	15
Tabla (4.1). Cantidades dinámicas en el sistema de ecuaciones .....	48
Tabla (4.2). Descripción de las constantes del modelo .....	49
Tabla (4.3). Valores de las constantes del modelo .....	50
Tabla (5.1). Ajuste de los parámetros $k_i^{TGF\beta}$ .....	71
Tabla (5.2). Ajuste de los parámetros $k_i^{TGF\beta}$ .....	72
Tabla (5.3). Ajuste de los parámetros $k_i^{TGF\beta}$ .....	73
Tabla (5.4). Valores nominales de los parámetros tumorales .....	74
Tabla “Búsqueda del equilibrio de remodelación. Porosidad constante” .....	101
Tabla simulaciones “symbolicPivonka9b” .....	103
Tabla simulaciones “symbolicPivonka9e” .....	105

# 1.INTRODUCCIÓN

Con estas primeras líneas damos comienzo a nuestro Trabajo de Fin de Grado *Simulación del Cáncer de Hueso mediante Modelos de Poblaciones Celulares*. Comenzaremos por comentar brevemente la situación del cáncer en España, la compararemos con el resto de Europa y analizaremos también el impacto social y económico que causa en la sociedad. Posteriormente, se muestran los objetivos de este trabajo y la estructura del documento.

## 1.1 MOTIVACIÓN: SITUACIÓN DEL CÁNCER EN ESPAÑA Y EUROPA

En cuanto a datos estadísticos, López-Abente et al. (2004), nos cuenta que cada año se diagnostican unos 162000 casos de cáncer en España, de los cuales, los más frecuentes son los carcinomas correctales, el cáncer de pulmón y el de mama en la mujer.

La incidencia del cáncer se evalúa mediante registros poblacionales como, por ejemplo, el Estudio Europeo de Dieta y Cáncer (EPIC). En lo que sigue, se muestra información de la incidencia de cáncer en España extraída de los volúmenes VI, VII y VIII de la publicación ‘Cancer Incidence in Five Continents (CIFIC)’. En las comparaciones internacionales, se han considerado las estimaciones nacionales de la incidencia para el año 1998 proporcionadas por la IARC (Agencia Internacional de Investigación del Cáncer).

A continuación, se presenta una tabla en la que se muestra una estimación del número de casos anuales de diferentes tumores malignos para toda España, su intervalo de credibilidad al 95% y la tasa ajustada, es decir, la relación entre el total de casos y el total de la población estándar (europea):

Tabla (1.1). Estimación anual de tumores en España, periodo 1997/2006.

Localización Tumoral	HOMBRES			MUJERES			AMBOS SEXOS	
	Casos	IC al 95%	TA	Casos	IC al 95%	TA	Total casos	
Todos excepto la piel	97.050	69.560-132.927	448,08	64.977	49.526-83.465	247,19	162.027	
Colon y Recto	14.204	9.977-19.753	63,58	11.461	8.152-15.679	39,01	25.665	
Pulmón	16.690	12.271-22.084	77,40	2.131	1.455-3.036	8,07	18.821	
Mama	-	-	-	15.979	10.508-23.586	67,06	15.979	
Vejiga	12.727	6.441-23.121	58,06	1.750	1.371-2.201	5,56	14.477	
Próstata	13.212	6.245-24.524	56,29	-	-	-	13.212	
Útero y Cérvix	-	-	-	7.164	4.120-11.657	31,92	7.164	
Estómago	2.896	1.964-4.118	12,76	3.454	1.752-6.225	11,42	6.350	
LNH	3.253	1.868-5.280	15,25	2.209	1.696-2.846	8,19	5.462	
Laringe	3.705	2.034-6.248	18,31	852	54-3.897	3,66	4.557	
Encéfalo	1.954	953-3.650	9,56	287	194-410	0,97	2.241	
Hígado	3.081	2.233-4.158	13,85	1.309	807-2.025	4,02	4.390	
Leucemias	2.436	1.873-3.104	11,15	1.852	1.429-2.361	6,75	4.288	
Páncreas	1.919	1.449-2.516	8,87	1.675	1.247-2.238	5,30	3.594	
Esófago	1.512	1.319-1.730	7,46	257	160-406	0,89	1.769	
Riñón	1.441	374-3.923	6,71	1.189	771-1.772	4,59	2.630	
Melanoma	1.283	597-2.406	6,14	1.785	1.231-2.543	7,26	3.068	
Hodgkin	890	386-1.773	4,23	528	244-1.009	2,29	1.418	
Mieloma	795	384-1.471	3,54	769	532-1.063	2,54	1.564	
Ovario	-	-	-	2.997	1.735-4.870	12,31	2.997	
Tiroides	456	48-1.776	2,22	1.278	205-4.246	5,69	1.734	
Vesícula	696	497-944	3,06	1.542	761-2.804	4,52	2.238	
Testículo	820	60-3.706	3,85	-	-	-	820	

Nota: véase los datos de la enfermedad neoplásica del Mieloma Múltiple.

Al compararla en nuestro país con el resto de la Unión Europea, encontramos que en hombres tenemos unas tasas ajustadas superiores a las del promedio de la UE, ocupando el 5º lugar. Sin embargo, en mujeres, España

muestra las tasas de incidencia más bajas junto con Grecia.

Según Sánchez et al. (2010), en España hay un registro de personas con cáncer del 30% de la población. En los gráficos siguientes, se muestran tasas estandarizadas (población europea) por 100 000 personas al año, edad 0-94 años. Observamos cómo las tasas de mortalidad (inferior) y de incidencia (superior) varían con el sexo, siendo considerablemente mayores en hombres que en mujeres.

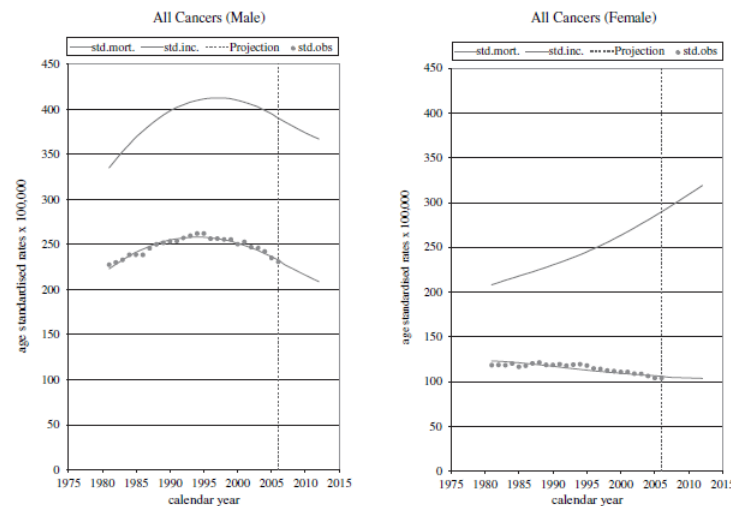


Figura 1.2. Tasas de mortalidad e incidencia en hombres y mujeres. De Sánchez et al. (2010).

A continuación, se muestra un mapa de la mortalidad en 1998, tasas ajustadas por la población estándar europea por 100000:

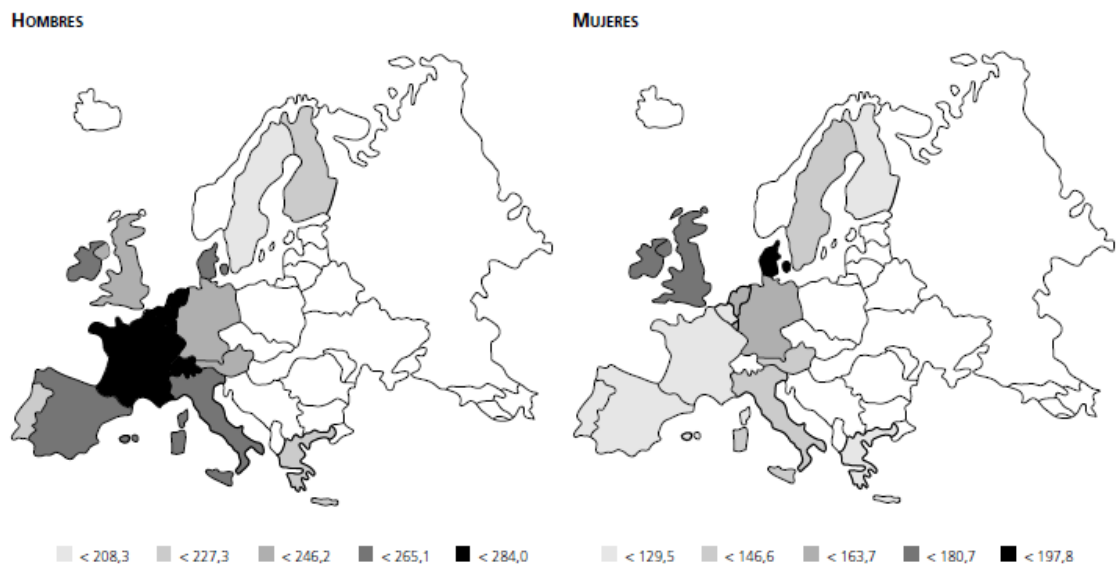


Figura 1.3. Mortalidad global en 1998. Tomada de *La Situación del cáncer en España* (2005).

### 1.1.1 IMPACTO SOCIAL

Todo lo que tiene que ver con la vivencia de las enfermedades neoplásicas, desde el diagnóstico, tratamiento y demás, provoca una serie de cambios en el paciente que afectan a su entorno social, entre otros, que merecen ser estudiados.

Terol et al. (2000), realizaron un estudio a 21 pacientes oncológicos sobre el estado emocional y la calidad de vida en dos momentos muy diferenciados: al principio y en la etapa final del tratamiento (quimioterapia). Durante ese periodo, estados emocionales como la ansiedad y la depresión están muy presentes. El experimento se realizó a pacientes oncológicos ya diagnosticados, sin antecedentes psiquiátricos ni metástasis cerebrales y libres de cualquier otra patología que pudiera interferir en los síntomas del cáncer. De la muestra estudiada, un 48% eran hombres y un 52% mujeres. El rango de edad oscila entre 27 y 77 años. Los resultados fueron los siguientes:

- El grupo de pacientes estudiado percibe en términos generales que su condición física y su calidad de vida es aceptable. No manifiestan niveles de impacto importantes en las áreas específicas de calidad de vida. Los pacientes consideraron en mayor medida que el funcionamiento físico, los síntomas de la enfermedad y tratamiento, y el impacto social fueron las áreas de calidad de vida más “afectadas” durante la administración del tratamiento.

### 1.1.2 IMPACTO ECONÓMICO

Solidoro (2006), en su artículo *Cáncer en el siglo XXI*, nos cuenta que, según La Agencia Internacional para Investigación en Cáncer, (IARC), en el año 2002 hubo 10,9 millones de casos nuevos de cáncer y 6723887 muertes relacionadas con esta enfermedad en todo el globo, un 22% más que en 1990. Por otro lado, la OMS prevé que el número de casos se elevará a 15 millones para el año 2020. Si tenemos en cuenta que los países se dividen en desarrollados y no desarrollados, la mayoría de casos (53%) y muertes (60%) por enfermedades oncológicas tienen lugar en los países en vía de desarrollo.

El costo aproximado del cuidado médico de los pacientes con cáncer en EE UU excede los 35 billones de dólares al año. Los productos farmacéuticos representan el 70-80% del presupuesto del tratamiento del cáncer. Además, hay que tener en cuenta que la tecnología avanza continuamente y eso supone que el coste de los medicamentos oncológicos se eleve. El gasto mundial de medicinas para el cáncer supera los 10 billones de dólares.

*Los datos anteriores ponen de manifiesto que lo que es un problema de salud se está volviendo un problema social.*

## 1.1 OBJETIVOS

La remodelación ósea es un mecanismo de auto-renovación natural del esqueleto de los seres vivos que involucra a un grupo de células que trabajan de manera coordinada: osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y células de borde. Puede ser aleatoria, porque cada parte del esqueleto se renueva periódicamente o dirigida, como consecuencia de algún daño que sea necesario reparar. Las actividades diarias aportan carga a los huesos. Si esas cargas se mantienen durante largos periodos de tiempo, pueden provocar daño por fatiga y la formación de micro-grietas.

Gracias al mecanismo del que nos ha equipado la naturaleza, se previenen y se reparan las fracturas. Debido a la activación, se produce la resorción que precede a la formación, siendo el objetivo la homeostasis local ósea. En dicha remodelación influyen muchos factores, tanto mecánicos como no mecánicos, donde las hormonas juegan un papel esencial.

Un concepto importante de este trabajo, es el mecanismo de comunicación celular, que puede ser autocrina o paracrina. El primero, es el que establece una célula consigo misma. El segundo, es el que se da entre células cercanas sin que exista una estructura especializada para ello, mediante mensajeros químicos.

El objetivo fundamental de este trabajo, es entender cómo la enfermedad ósea del Mieloma Múltiple, también conocida como Cáncer de Hueso, a través de los mecanismos de comunicación celular, afecta a la

remodelación ósea: cómo influye la presencia de las células tumorales en los osteoblastos y los osteoclastos, en cuanto a su diferenciación y apoptosis, a través de los factores bioquímicos estudiados. Una característica importante de esta enfermedad son las lesiones líticas, es decir, la destrucción de un área de hueso, como consecuencia del aumento de la porosidad.

Para cumplir tal fin, estudiaremos modelos matemáticos de remodelación ósea tanto sana como con la presencia de las células de mieloma. Los sistemas de ecuaciones diferenciales resultantes nos permiten modelar dicho proceso y entender así todas las relaciones celulares. Mientras más investigación, menos cáncer.

## 1.2 ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

En cuanto a la estructura de este Trabajo de Fin de Grado, podemos distinguir cuatro partes bien diferenciadas:

Primeramente, en el Capítulo 2 se hace un repaso de toda la Biología Ósea necesaria para la realización de este escrito: definimos el Hueso, sus funciones y los diferentes tipos de tejido óseo, los distintos tipos de Células Óseas, la Unidad Multicelular Básica donde los distintos tipos de células realizan sus funciones y, por supuesto, uno de los puntos más importantes de este documento, el mecanismo del cual nos ha equipado la naturaleza para la renovación del hueso, conocido como Remodelación Ósea.

Más adelante, en el Capítulo 3, conocemos la enfermedad neoplásica tratada en este documento: la enfermedad ósea del Mieloma Múltiple, también conocida como Cáncer de Hueso, desde su definición, las diferentes etapas, la comunicación celular entre las células óseas y las tumorales hasta las lesiones líticas características de esta enfermedad.

Posteriormente, hacemos un repaso de algunos modelos matemáticos que tratan de simular la remodelación ósea tanto sana como con la presencia del tumor, en el Capítulo 4. Más tarde, es el turno de presentar el modelo matemático propuesto para modelar la remodelación ósea con la presencia del mieloma múltiple, su sistema de ecuaciones diferenciales y los resultados gráficos obtenidos, en los Capítulos 5 y 6.

Finalmente, en el Capítulo 7, se termina con las conclusiones obtenidas durante la realización de este proyecto.



## 2.BIOLOGÍA ÓSEA

Primeramente, antes de adentrarnos en los escritos que vienen a continuación, es necesario conocer algunos conceptos de la Biología Ósea, como son, por ejemplo, las funciones del hueso, su composición, los diferentes tipos estudiados, las células óseas o la Unidad Multicelular Básica (BMU), entre otros. Dichas definiciones, nos van a permitir entender el mecanismo de Remodelación Ósea, las ecuaciones y modelos que se presentan posteriormente.

### 2.1 HUESO

#### 2.1.1 FUNCIONES

El hueso es un biomaterial que se encuentra en continua renovación. Para ello, la naturaleza lo ha equipado con un mecanismo de auto-reparación conocido como remodelación ósea.

Cuenta con múltiples funciones fisiológicas: soportar carga, apoyo para la locomoción, protección de órganos internos, participa en la homeostasis del calcio y del fósforo (Pivonka et al., 2013). Además, representa un almacén para algunos minerales (el 99% del Ca se encuentra en los huesos), da forma y apoyo al cuerpo entero y participa en la producción y almacenamiento de células sanguíneas (Martínez-Reina et al., 2008).

#### 2.1.2 COMPOSICIÓN

Según Martínez-Reina et al. (2008), el hueso es un compuesto formado por matriz ósea, poros, médula, vasos sanguíneos y nervios.

Si tomamos un volumen óseo de referencia ( $\equiv V_t$ ), lo podemos dividir en matriz ósea ( $\equiv V_b$ ) y poros ( $\equiv V_v$ ). Es decir:

$$V_t = V_b + V_v \quad (2.1)$$

A su vez, como se muestra en la Figura (2.1) el volumen de matriz ósea lo podemos dividir en:

- Fase inorgánica mineral, hidroxiapatita, que representa el 70% de la masa ósea y se denota por  $V_m$ .
- Fase orgánica, principalmente colágeno, constituye el 20% y lo denotamos por  $V_o$ .
- Agua, 10%,  $V_w$ :

Component	Mass (%)
Mineral phase (hydroxyapatite)	70
Organic matrix (osteoid)	
Collagen (mostly type I)	18
Non-collagenous proteins and proteoglycans	2
Water	10

Figura 2.1. Composición de la matriz ósea. De los apuntes de Bioingeniería.

Esto es:

$$V_b = V_m + V_o + V_w \quad (2.2)$$

Así:

$$V_t = V_m + V_o + V_w + V_v \quad (2.3)$$

Otros parámetros importantes para caracterizar al hueso son:

La fracción volumétrica ósea ( $\equiv v_b$ ):

$$v_b = \frac{V_b}{V_t} \quad (2.4)$$

La fracción de ceniza ( $\equiv \alpha$ ), que mide el grado de mineralización, siendo una medida de la juventud:

$$\alpha = \frac{m_m}{m_m + m_o} = \frac{\rho_m V_m}{\rho_m V_m + \rho_o V_o} \quad (2.5)$$

Y la porosidad ( $\equiv p$ ):

$$p = \frac{V_v}{V_t} = 1 - v_b \quad (2.6)$$

### 2.1.3 HUESO CORTICAL Y TRABECULAR

La epífisis representa el extremo de los huesos largos y está formada por tejido óseo esponjoso, mientras que la diáfisis es la parte media y se compone de hueso compacto. La unión entre ambas constituye la metáfisis. Ver Figura (2.2):

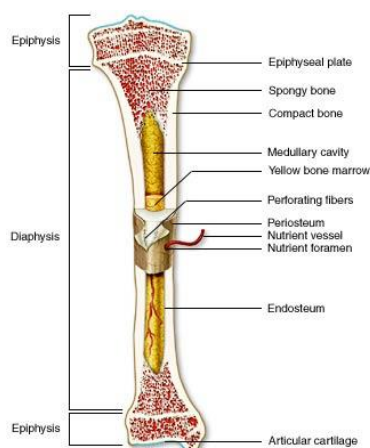


Figura 2.2. Epífisis y diáfisis. De los apuntes de Bioingeniería.

A continuación, se muestran algunos conceptos óseos [6]:

*-Osteona:*

Unidad estructural básica del tejido óseo. Está constituida por el canal de Havers y las láminas que lo rodean.

*-Laminillas de osteona:*

Capas de matriz extracelular ósea que se disponen concéntricamente en torno a los conductos de Havers en las osteonas. Entre ellas se localizan las lagunas que alojan a los osteocitos.

*-Canal de Havers:*

Cada uno de los espacios vasculares que recorren longitudinalmente las zonas compactas de los huesos largos, constituyendo las zonas centrales de las osteonas. En los conductos de Havers se pueden encontrar vasos sanguíneos, células del endostio y nervios, como se aprecia en la Figura (2.3):

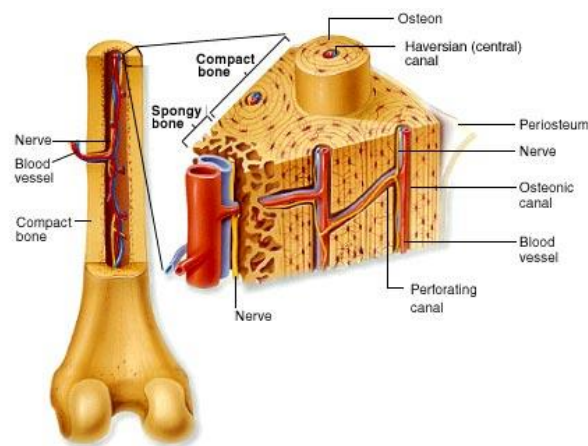


Figura 2.3. Canal de Havers. De los apuntes de Bioingeniería.

Una vez que tenemos claros los conceptos anteriores, podemos definir los distintos tipos de tejidos óseos:

*-Hueso cortical:*

Constituido por el sistema haversiano u osteonal. Consiste en el depósito de láminas concéntricas alrededor de un canal central. Constituye la parte externa de las estructuras óseas. El hueso cortical es denso y compacto y representa el 80% del esqueleto. Su principal función es proporcionar soporte mecánico, protección y también participa en funciones metabólicas. Se encuentra en el interior de los huesos largos. Ver Figura (2.4):

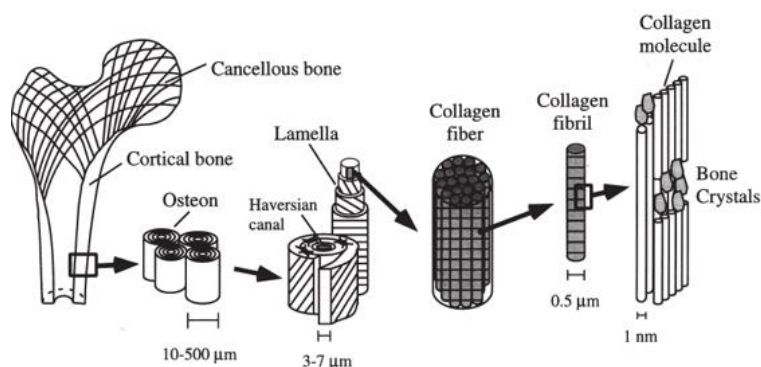


Figura 2.4. Hueso cortical. De los apuntes de Bioingeniería.

*-Hueso trabecular:*

Tejido óseo esponjoso que se encuentra en los extremos de los huesos largos, en el interior de los huesos largos y en los cuerpos vertebrales. Representa el 20% del esqueleto y es el más activo metabólicamente. Ver Figura (2.5):

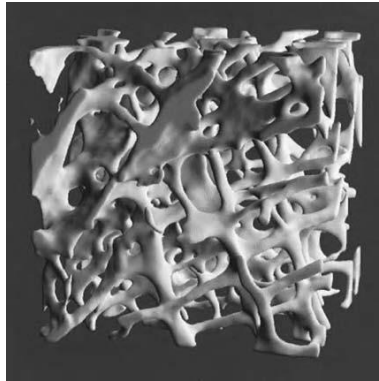


Figura 2.5. Hueso trabecular. De los apuntes de Bioingeniería.

Las Setas de la Plaza de la Encarnación de la ciudad de Sevilla son un diseño bioinspirado en el hueso trabecular. Se pueden apreciar las similitudes entre las Figuras (2.5) y (2.6):



Figura 2.6. Diseño bioinspirado en el hueso trabecular.

## 2.2 POBLACIONES CELULARES

Distinguimos cuatro tipos de poblaciones celulares, cada una con un papel bien definido en el proceso de remodelación ósea, Figura (2.9): osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y células de borde, como se aprecia en la Figura (2.11).

### 2.2.1 OSTEOCLASTOS (OC)

Células óseas multinucleadas (de 3 a 20 núcleos), responsables de la reabsorción ósea, como vemos en la Figura (2.7), a una velocidad de decenas de micras por día: en la superficie pegada al hueso segregan ácidos, que disuelven el mineral, con enzimas disuelven la fase orgánica.

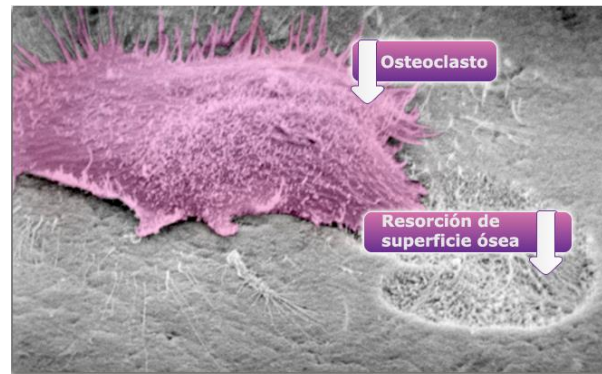


Figura 2.7. Osteoclasto. Tomada de [7].

Según Pivonka et al. (2008), los osteoclastos derivan de células progenitoras hematopoyéticas, denotadas como  $OC_u$ . Más tarde, llegan a ser osteoclastos precursores  $OC_p$ . Gracias a los factores bioquímicos, se produce la diferenciación de  $OC_p$  a  $OC_a$ . Dicha etapa celular cumple su función, la de resorber hueso y finalmente sufre la muerte celular. La tasa de resorción ósea es proporcional al número de OCa.

### 2.2.2 OSTEOLASTOS (OB)

Células óseas mononucleadas y cuboidales que llevan a cabo el proceso de formación. Forman solo el osteoide, es decir, la fase orgánica. También segregan RANKL y son receptores de la vitamina D, estrógeno y PTH. Una vez completada la formación: apoptosis o se diferencian a osteocito o célula de borde.

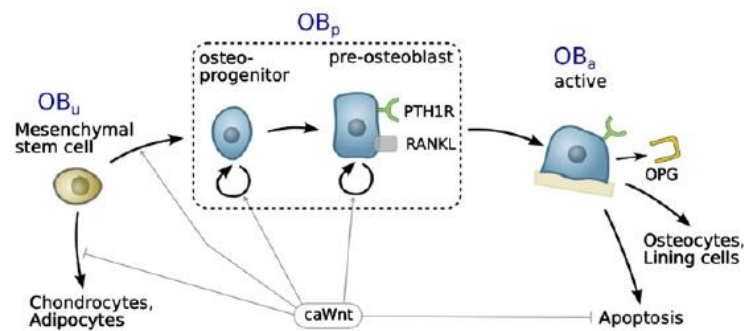


Figura 2.8. Osteoblasto. Tomada de Khosla et al. (2008).

Según Pivonka et al. (2008), el linaje osteoblástico deriva de células madre mesenquimales, las cuales son capaces de diferenciarse en varios tipos de células entre las que se encuentran los osteoblastos. Dichas células las vamos a denotar como  $OB_u$ . La siguiente etapa corresponde a  $OB_p$ , compuesto de varios fenotipos de características similares. Tanto  $OB_u$  como  $OB_p$  tienden a la diferenciación, directamente a través de factores de crecimiento o indirectamente a través de factores reguladores. Posteriormente, tiene lugar la etapa de  $OB_a$ , aquellos capaces de formar hueso. La tasa de formación ósea es proporcional al número de  $OB_a$ . En la Figura (2.8) se aprecian las diferentes etapas de los osteoblastos.

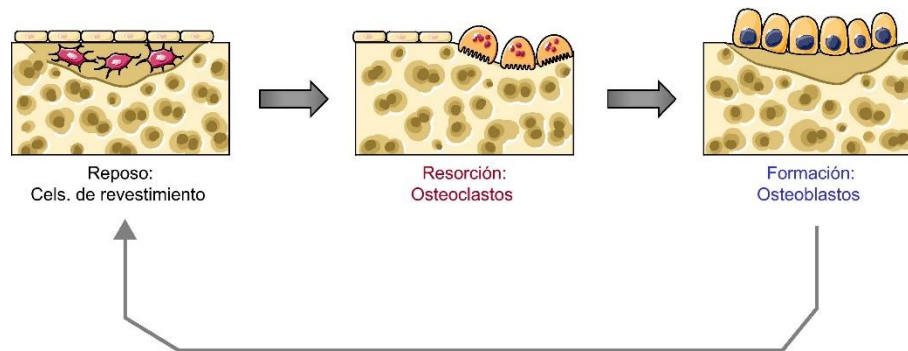


Figura 2.9. Etapas de la Remodelación Ósea. Tomada de Riancho y Delgado-Calle (2011).

### 2.2.3 OSTEOCITOS

De Noble (2008), conocemos que los osteocitos son células óseas que no proliferan y que derivan del linaje osteoblástico. Al diferenciarse se estiran y las ramificaciones ocupan túneles dentro de la matriz, denominados canaliculos, que les permite conectarse entre sí y con las células de borde, ver Figura (2.10). Residen tanto en la matriz ósea mineralizada como en los osteoides recién formados, encerrados dentro de pequeños espacios lacunares en la sustancia dura del hueso.

Representan más del 90% de las células óseas. Son los encargados del mantenimiento del hueso. Si algo falla pueden enviar una señal a las células de borde que activan la remodelación.

Según Pivonka et al. (2013) y Bilbao et al. (2011), entre otros, los osteocitos actúan como mecano-sensores que traducen las señales mecánicas a respuestas bioquímicas.

El osteocito, es una célula capaz de activar osteoclastos u osteoblastos en respuesta a estímulos antagónicos en función de la carga local. Hay diversas teorías sobre cuál es el estímulo que activa al osteocito. Parfitt (2009) propone que el estímulo se produce por el movimiento del fluido de las fibras que anclan el osteocito y las paredes óseas en los canaliculos.

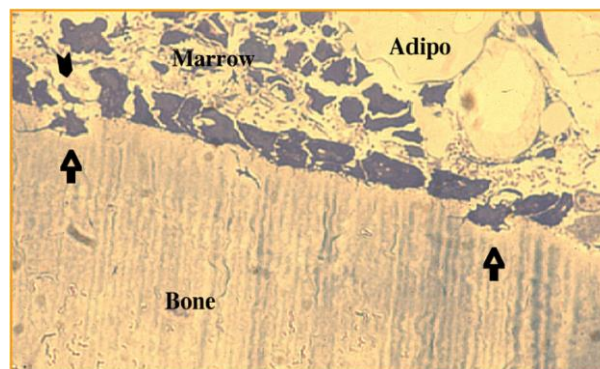


Figura 2.10. Osteocito. Tomada de Noble (2008).

### 2.2.4 CÉLULAS DE BORDE

También provienen de osteoblastos que tras segregar osteoide cubren la superficie ósea cambiando su forma a otra más plana y alargada. Protegen la matriz ósea de diversos agentes químicos presentes en la sangre que pueden disolver el mineral. Mantienen la comunicación con los osteocitos y tienen receptores de hormonas (estrógeno, PTH) y otros “mensajeros químicos”, para iniciar la remodelación si es necesario. Cuando se inicia la remodelación deben retirarse de la superficie para que los osteoclastos actúen disolviendo la matriz. Para ello forman un conducto con los vasos cercanos.



## Células del hueso

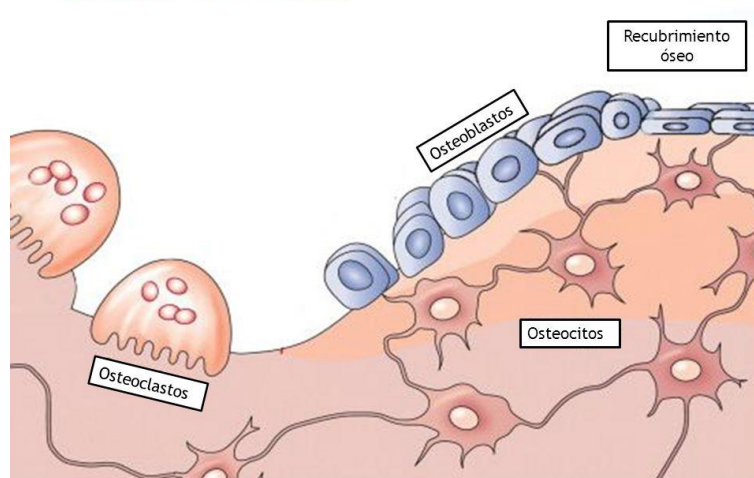


Figura 2.11. Células del Hueso. Tomada de [1].

### 2.3 UNIDAD MULTICELULAR BÁSICA. *BMU*

Una Unidad Multicelular Básica (en inglés, ‘Basic Multicellular Unit’, BMU) es una estructura formada por grupos de células que trabajan de forma coordinada, (Komarova et al., 2003). Ver Figura (2.12).

Según Martínez-Reina et al. (2008), la activación de BMUs se produce por daño y/o desuso y su actividad consiste en la remodelación ósea: resorber tejido viejo y sustituirlo por osteoide. Para ello, tras la activación (A), se produce la resorción (R) por osteoclastos, después tiene lugar una inversión y finalmente la formación (F) por osteoblastos. A esa secuencia, se la denomina A-R-F. La esperanza de vida de una BMU es el tiempo durante el cual los primeros osteoclastos son activos.

Pivonka et al. (2013) la definen como grupos celulares de renovación de porción localizada de tejido óseo. La población y la actividad celular en dicha estructura está controlada por la homeostasis, es decir, balance entre resorción y formación ósea.

En un adulto, hay aproximadamente  $1,7 \times 10^6$  BMUs (Parffit, 1994; Martin et al. 1998).

Basándonos en el artículo de Koenders y Saso (2016) definimos una BMU como un volumen o superficie de médula ósea de un diámetro de unos  $200 \mu m$ .

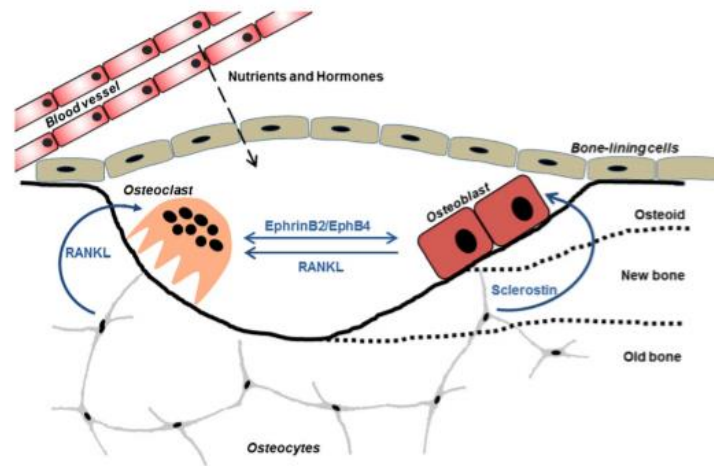


Figura 2.12. BMU. Tomada de Kular et al. (2012).

## 2.4 REMODELACIÓN ÓSEA (RO)

### 2.4.1 DEFINICIÓN

La remodelación ósea es un proceso mediante el cual se renueva el esqueleto de los seres vivos, bien porque haya sufrido algún daño y como consecuencia haya algún microdefecto estructural que sea necesario reparar o porque de forma aleatoria cada parte del esqueleto se remodela periódicamente. Las actividades diarias o esfuerzos físicos prolongados en el tiempo pueden generar microgrietas cuya acumulación puede desembocar en fractura. Para evitarla, disponemos de dicho mecanismo celular de auto reparación. Además, de acuerdo a Komarova et al. (2003), la remodelación ósea contribuye a la homeostasis mineral, ya que proporciona acceso a almacenes de calcio y fósforo. Alteraciones en dicha renovación ósea pueden tener como consecuencia enfermedades como la osteoporosis.

Se produce a partir del grupo de células óseas descritas anteriormente y factores bioquímicos en una BMU. Su duración depende del tipo de hueso: menor en el cortical y mayor en el esponjoso, metabólicamente más activo.

### 2.4.2 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA REMODELACIÓN ÓSEA

Como podemos apreciar en el siguiente esquema, en el proceso de renovación natural del hueso, influyen muchos factores, tanto mecánicos como no mecánicos:

Mecánicos	No mecánicos
• Fuerza de la gravedad	• Hormonas
• Peso del individuo	• Factores locales (autocrinos/paracrinos)
• Actividad física-sedentarismo	• Edad/sexo/genética
• Contractilidad muscular	• Dieta (calcio, vitaminas, minerales,...)
• Esfuerzo	• Ocupación laboral/ergonomía
• Ingravidez-reposo prolongado	• Algunas enfermedades (p. ej. artritis reumatoide)

Figura 2.13. Factores que influyen en la RO. Tomada de Bilbao et al. (2011).



A continuación, analizaremos más en detalle el proceso de remodelación ósea desde el punto de vista bioquímico. Para ello, partiremos de este esquema:

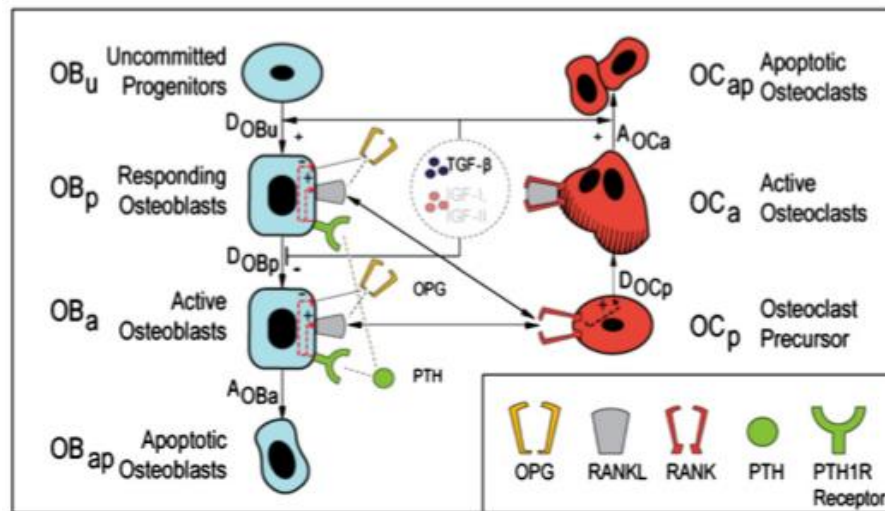


Figura 2.14. Esquema de Remodelación Ósea. Tomada de Pivonka et al. (2008).

Tanto para los osteoclastos como para los osteoblastos, distinguimos varias etapas a lo largo de su vida celular: no comprometidos ( $OX_u$ ), precursores ( $OX_p$ ), activos ( $OX_a$ ) y los que sufren apoptosis ( $OX_{ap}$ ).

#### 2.4.2.1 TEORÍA DE LA CONVERGENCIA. SEÑALIZACIÓN RANKL/RANK/OPG

Pertenecen a la familia de los factores de necrosis tumoral. La principal función fisiológica del sistema RANK/RANKL/OPG es la regulación del remodelado óseo, interviniendo en un amplio rango de enfermedades óseas en las que se produce un desequilibrio entre formación y resorción, como la osteoporosis (Bilbao et al., 2011).

- **RANKL:**

Polipéptido. Se encuentra en las células del estroma y en la superficie de las células del linaje osteoblástico, en OB<sub>p</sub>. Es el ligando del Receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ).

- **RANK:**

Receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ). Se encuentra en la superficie de OC<sub>p</sub>. Como consecuencia de la interacción de RANKL con RANK, se estimula la fusión de los pre-osteoclastos, se promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, se activa su función y se aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis.

- **OPG:**

Osteoprotegerina. Sintetizada por los osteoblastos y las células estromales. Proteína inhibidora de la resorción. Se une a RANKL para prevenir la interacción de RANKL con RANK. impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis

- Entre los factores que regulan la resorción, se encuentra la PTH:

Hormona Paratiroidea producida en las glándulas paratiroideas. Polipéptido de 84 aminoácidos, es la hormona

hipercalcemiante por excelencia. Entre otras cosas, actuar directamente sobre el hueso, estimulando a los osteoclastos y favoreciendo la resorción ósea. Envía señales a las células del linaje osteoblástico, las cuales traducen dichas señales a diferentes valores de expresión de RANKL y OPG: induce la expresión de RANKL y regula a la baja la de OPG. De este modo, indirectamente estimula la formación de osteoclastos a través de los osteoblastos.

- Y de entre los factores de crecimiento, destacamos el TGF- $\beta$ :

Factor de crecimiento transformador. Se encuentra en la matriz ósea. Durante la resorción de la matriz ósea por OCa, se libera al microambiente de las BMUs. Actúa como agente autorregulador sobre las células óseas. Cuenta con receptores tanto en osteoblastos como en osteoclastos. Su acción hace aumentar la diferenciación de OBU a OBp, disminuir la de OBp a OBa y aumentar la apoptosis de OCa.

## 2.5 MIELOMA MÚLTIPLE

Adentrándonos un poco en la biología del cáncer, Hanahan y Weinberg (2011), nos cuentan que los tumores pueden ser reconocidos como órganos cuya complejidad es del orden o superior que la complejidad del tejido normal sano. De esta forma, para la comprensión del tumor, es necesario el estudio de los tipos de células que se encuentran dentro de él. Ver Figuras (2.15) y (2.16).

Las células cancerígenas constituyen la base de la enfermedad. Inician el tumor, conduciendo las mutaciones del oncogén y los supresores del mismo.

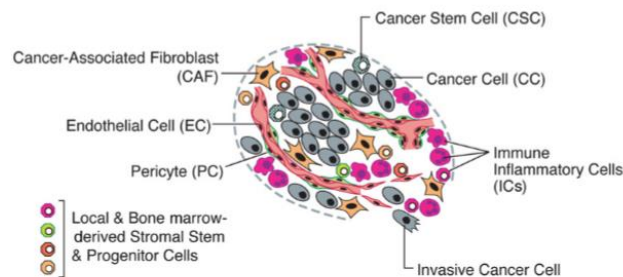


Figura 2.15. Biología tumoral. Tomada de Hanahan y Weinberg (2011).

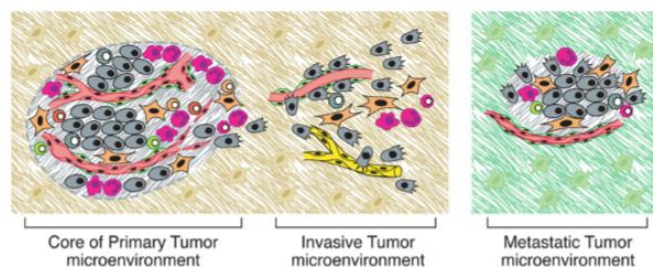


Figura 2.16. Biología tumoral. De Hanahan y Weinberg (2011).

### 2.5.1 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

Basándonos en Koenders y Saso (2016), el Mieloma Múltiple (en inglés, Multiple Myeloma Bone Disease, MMBD) es una neoplasia maligna hematológica monoclonal de células B, que interfiere de manera destructiva con el proceso de renovación natural del hueso. Es decir:

- Una neoplasia es una multiplicación o crecimiento anormal de células en un tejido del organismo.
- Es hematológica porque está relacionada con la sangre y los órganos que la producen.
- Monoclonal porque las células descienden de un único tipo de célula progenitora.
- Los linfocitos o células B son un tipo de glóbulo blanco que elabora anticuerpos. Son parte del sistema inmunitario que se forma a partir de las células madre en la médula ósea.

La principal característica de esta enfermedad es que aumenta la reabsorción ósea mediante la activación de los osteoclastos y la inhibición de los osteoblastos, aumentando con ello la porosidad. Como consecuencia, se producen lesiones líticas, es decir, la destrucción de un área de hueso, como se puede apreciar en las siguientes figuras:



Figura 2.17. Lesión lítica. De Roodman (1997).



Figura 2.18. Lesión lítica.

#### 2.5.1.1 ETAPAS

Se distinguen varias etapas: primeramente, las células de mieloma están presentes y hay producción de paraproteína, pero no síntomas malignos, conocida como MGUS (Monoclonal Gammaopathy of Uncertain Significance). Más tarde, la enfermedad progresa lentamente y solo unos pocos síntomas se encuentran de forma intermitente, etapa conocida como mieloma latente. Finalmente, tiene lugar la enfermedad en forma sintomática.

### 2.5.2 COMUNICACIÓN CELULAR

En apartados posteriores, estudiaremos de una forma más detallada los procesos de comunicación celular entre las células óseas y las de mieloma. De forma general, las células tumorales (ver señalizaciones en la siguiente figura):

- (i) Inhiben a los osteoblastos.
- (ii) Activan a los osteoclastos.
- (iii) La reabsorción ósea estimula el crecimiento del tumor.

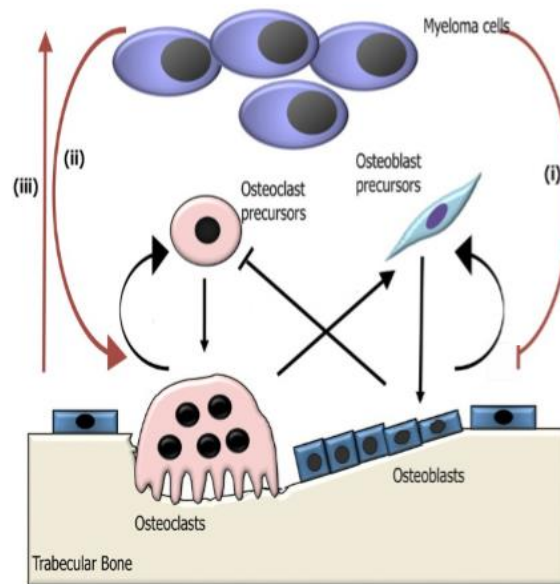


Figura 2.19. RO con presencia de Mieloma Múltiple. Tomada de Ayati et al. (2010).

### 3.MODELOS MATEMÁTICOS DE RO. ESTUDIOS PREVIOS

En este apartado, se muestran los distintos modelos de poblaciones celulares estudiados durante la realización del Proyecto de la asignatura de Bioingeniería. Distinguimos entre modelos matemáticos de Remodelación Ósea sana, como el de Komarova et al. (2003) y aquellos modelos de poblaciones celulares con la presencia de la enfermedad ósea del Mieloma Múltiple, como el de Koenders y Saso (2016) y Ayati et al. (2010). El estudio de estos modelos constituye el punto de partida para la realización del modelo matemático con el que vamos a trabajar posteriormente, con el objetivo de entender el efecto que la enfermedad neoplásica mencionada tiene en la RO.

#### NOMENCLATURA

Cada modelo cuenta con una terminología propia. Para que resulte más fácil la comprensión de los mismos, vamos a adoptar una terminología común a todos ellos:

- Poblaciones celulares:

$OB \equiv$  Osteoblasto.

$OC \equiv$  Osteoclasto.

$T \equiv$  Células tumorales.

- Otros parámetros:

$P_i \equiv$  Proliferación de la célula “i” en (células/día).

$A_i \equiv$  Apoptosis de la célula “i” en (células/día).

$k_{res} \equiv$  Volumen de matriz ósea reabsorbido diariamente por osteoclasto.

$k_{form} \equiv$  Volumen de matriz ósea formado diariamente por osteoblasto.

$z \equiv$  Masa ósea.

Los parámetros “ $g_{ij}$ ” representan el efecto de las comunicaciones autocrinas y paracrinas, es decir, la influencia en la proliferación de “i” que tiene la presencia de “j”. En lo que a estos parámetros se refiere, los osteoblastos, en vez de “OB” se denotan como “B” y “OC” como “C”. Así, distinguimos entre:

- Cuando  $i = j$ , tenemos parámetros autocrinos:

$g_{BB} \equiv$  Agudeza en el crecimiento de OB debido a la presencia de OB.

$g_{CC} \equiv$  Agudeza en el crecimiento de OC debido a la presencia de OC.

$g_{TT} \equiv$  Agudeza en el crecimiento de T debido a la presencia de T.

- Cuando  $i \neq j$ , tenemos parámetros paracrinos:

$g_{BC} \equiv$  Agudeza en el crecimiento de OB debido a la presencia de OC.

$g_{CB} \equiv$  Agudeza en el crecimiento de OC debido a la presencia de OB.

$g_{TC} \equiv$  Agudeza en el crecimiento de T debido a la presencia de OC.

### 3.1 MODELOS DE REMODELACIÓN ÓSEA

#### 3.1.1 MODELO DE KOMAROVA ET AL. (2003)

Modelo matemático de remodelación ósea que describe la dinámica de osteoclastos y osteoblastos en una BMU. En este modelo, ambas poblaciones celulares pueden producir factores bioquímicos capaces de activar o inhibir a otras células.

Se realizan algunas simplificaciones tales como:

- Los factores autocrinos y paracrinicos regulan las tasas de producción de osteoclastos y osteoblastos.
- Las tasas de apoptosis son proporcionales al número de células.
- La concentración de factores locales depende del número de donator cells en cualquier momento.
- Las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos bajo condiciones de estado estacionario, no son capaces de reabsorber o formar hueso, pero sí de participar en los procesos de comunicación celular.
- Las tasas de reabsorción y formación son proporcionales al número de osteoclastos y osteoblastos, respectivamente, por encima de los valores del estado estacionario.

##### 3.1.1.1 MATERIALES Y MÉTODOS

###### 3.1.1.1.1 SISTEMA DE ECUACIONES DIFERENCIALES

Teniendo lo anterior en cuenta, se construyen las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dOC}{dt} = P_{OC} OC^{g_{CC}} OB^{g_{CB}} - A_{OC} OC \quad (3.1)$$

$$\frac{dOB}{dt} = P_{OB} OC^{g_{BC}} OB^{g_{BB}} - A_{OB} OB \quad (3.2)$$

$$\frac{dz}{dt} = -k_{res} OC_a + k_{form} OB_a \quad (3.3)$$

Donde:

$$y_i = \begin{cases} x_i - \bar{x}_i & \text{si } x_i > \bar{x}_i \\ 0 & \text{si } x_i \leq \bar{x}_i \end{cases}$$

$\bar{x}_i$  es el número de células en el estado estacionario.

$x_i - \bar{x}_i \equiv$  Número de células que superan el nivel del estado estacionario.

“ $x_i$ ” puede ser tanto OC como OB.

Para las estimaciones iniciales, se parten de datos experimentales obtenidos de análisis histomorfométricos de secciones de hueso.

Cuando las ecuaciones y los datos se introducen en Matlab y se implantan procedimientos de integración numérica, se obtienen las siguientes gráficas:

### 3.1.1.1.2 RESULTADOS GRÁFICOS

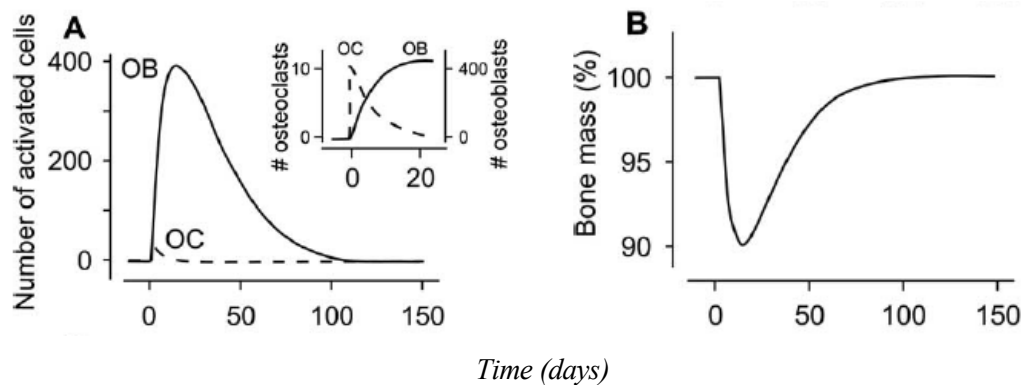


Figura 3.1. Evolución de OB y OC. Tomada de Komarova et al. (2003).

En las gráficas, podemos ver cómo un aumento en el instante inicial de 10 células de osteoclastos inicia el ciclo de remodelación: activación de BMUs, resorción por osteoclastos y formación por osteoblastos. Podemos comprobar cómo cuando aumentan los osteoclastos, la masa ósea disminuye y, por el contrario, cuando aumentan los osteoblastos, la masa ósea aumenta.

## 3.2 MODELOS DE REMODELACIÓN ÓSEA CON MMBD

### 3.2.1 MODELO DE KOENDERS Y SASO (2016)

La lectura de este artículo constituyó el inicio de todo este trabajo. Ha sido nuestro artículo de referencia. Presenta dos modelos de poblaciones celulares: el de equilibrio celular y el de células mixtas. Se describen a continuación:

#### 3.2.1.1 EQUILIBRIO CELULAR

El siguiente modelo matemático de equilibrio celular cuenta con la presencia de las células de mieloma. Está basado en el estudio de Komarova et al. (2003) y llevado a cabo por Koenders y Saso (2016). En él, se toma un volumen que representa la unidad básica multicelular (BMU). El modelo matemático describe la evolución de la población de los osteoclastos OC, osteoblastos OB y células de mieloma, T, en la BMU. La dependencia del tiempo se denota por la variable  $t$ .

### 3.2.1.1.1 MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.2.1.1.1.1 ECUACIONES REGIDAS POR LAS CÉLULAS ÓSEAS Y TUMORAL

Las ecuaciones que representan la dinámica de las poblaciones celulares en una BMU son las siguientes:

$$\frac{dOC}{dt} = P_{OC} OC^{g_{CC}} OB^{g_{CB}} (1 + h_{OCT} T) - A_{OC} OC \quad (3.4)$$

$$\frac{dOB}{dt} = P_{OB} OC^{g_{BC}} OB^{g_{BB}} (1 - h_{OBT} T) - A_{OB} OB \quad (3.5)$$

$$\frac{dT}{dt} = P_T OC^{g_{TC}} T^{g_{TT}} - A_T T \quad (3.6)$$

#### 3.2.1.1.1.2 PARÁMETROS

Los parámetros  $h_{OCT}$  y  $h_{OBT}$  son positivos y representan la mayor sensibilidad a la proliferación en los osteoclastos y la decadencia de los osteoblastos debido a la influencia de las células de mieloma, respectivamente.

De la remodelación ósea sana, en la que osteoclastos y osteoblastos están en equilibrio, tomamos los siguientes valores:  $g_{CC} = 0,5$ ;  $g_{BB} = 0$ ;  $g_{CB} = -0,5$  y  $g_{BC} = 1$ , ya que no hay motivos para pensar que la presencia del mieloma interfiere en el normal funcionamiento de la interacción entre osteoclastos y osteoblastos. También,  $P_{OC} = 3$ ,  $P_{OB} = 4$ ,  $A_{OC} = 0,2$  y  $A_{OB} = 0,02$ , en (células/día).

En la etapa de mieloma latente, el número de células tumorales, por BMU, ( $S_T$ ) es del orden de 10, en forma sintomática, aumenta en 100, ya que en esta etapa los efectos paracrinicos son importantes. Inicialmente,  $g_{TC} = g_{TB} = 0$ ;  $g_{TT} = 0,5$ ;  $P_T = 0,3$  y  $A_T = 0,1$ , (células/día).

#### 3.2.1.1.1.3 PROCEDIMIENTO DE ITERACIÓN Y RESULTADOS

Mediante la variación de los coeficientes en las ecuaciones, se pueden estudiar muchos efectos. Ante todo, se obtiene el estado de equilibrio y el valor de las poblaciones celulares para dicho estado, que se denota como  $\overline{OC}$ ,  $\overline{OB}$  y  $\overline{T}$ .

Una primera estimación de los valores de equilibrio se obtiene mediante la aproximación del sistema con  $g_{TC} = 0$ . Se lleva a cabo un procedimiento de iteración mediante Runge Kutta. Durante el tiempo de iteración se determina si el sistema muestra un comportamiento exponencial.

De esta manera obtenemos un rango de parámetros donde el sistema es estable. En la Fig. (4.2), vemos que el modelo es estable para valores del exponente  $g_{TC}$  que sean más pequeños que el valor de las líneas. En la siguiente, se muestran los valores de osteoclastos, osteoblastos y células tumorales en una BMU relativos a sus valores sanos, como función de  $g_{TC}$ .



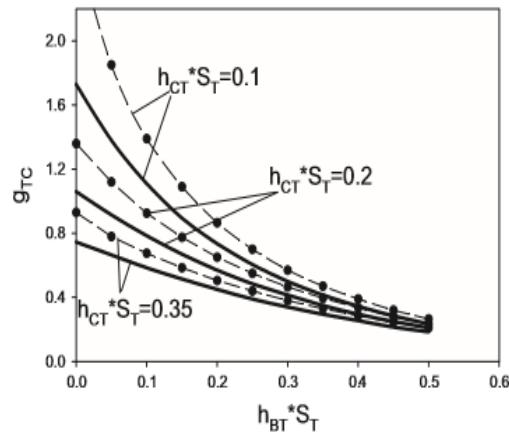


Figura 3.2. Límites de estabilidad. De Koenders y Saso (2016).

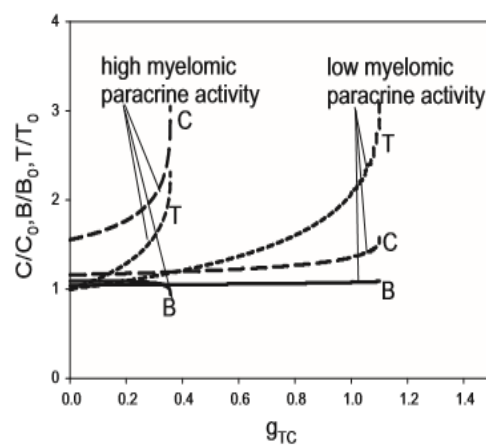


Figura 3.3. Evolución como función de  $g_{TC}$ . De Koenders y Saso (2016).

Gracias a estas gráficas, podemos comprobar que dependiendo del mecanismo paracrino que domine, la enfermedad se muestra de diferentes formas.

Las siguientes figuras muestran una pequeña perturbación (10%) en la población de osteoclastos en el tiempo y presentan la evolución de OC, OB y T con respecto a sus valores en equilibrio, “\*”. Fig. (3.4), muestra la situación en el caso donde no está presente el mieloma. En ella vemos que el equilibrio se alcanza tras unos 60 días. Fig. (3.5), cuando el mieloma está presente, tardando unos 100 días en volver el equilibrio.

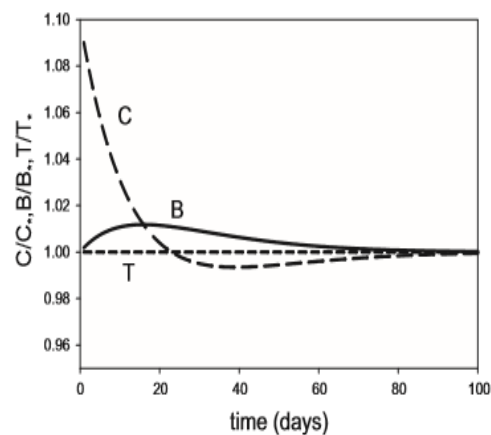


Figura 3.4. Sin tumor. Tomada de Koenders y Saso (2016).

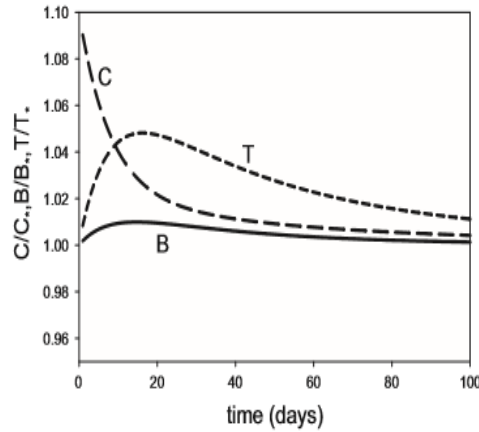


Figura 3.5. Con tumor. Tomada de Koenders y Saso (2016).

Nota: este modelo matemático no distingue entre los diferentes tipos de osteoblastos y osteoclastos.

### 3.2.1.2 CÉLULAS MIXTAS

Por otro lado, se lleva a cabo una extensión del modelo anterior en la que hay que tener en cuenta a las células mixtas (denotada como J en un BMU): fusión de un osteoclasto y una célula de mieloma, originada cuando la cubierta que protege a la remodelación ósea se interrumpe por algún motivo, quedando las células de mieloma cercanas a los osteoclastos. De este modo, el número de J es proporcional al número de T y OC. Al mismo tiempo, cuando dicha célula se forma, un osteoclasto y una célula tumoral se restarán de sus respectivos conjuntos. No hay interacciones paracrinas, es una cuestión de encuentro físico.

#### 3.2.1.2.1 MATERIALES Y MÉTODOS

##### 3.2.1.2.1.1 SISTEMA DE ECUACIONES DIFERENCIALES

Con respecto al modelo anterior, se incluyen las células mixtas y otra ecuación adicional que represente la evolución temporal de las mismas:

$$\frac{dOC}{dt} = P_{OC} OC^{g_{CC}} OB^{g_{CB}} (1 + h_{OCT} T) - A_{OC} OC - P_J OCT \quad (3.7)$$

$$\frac{dOB}{dt} = P_{OB} OC^{g_{BC}} OB^{g_{BB}} (1 - h_{OBT} T) - A_{OB} OB \quad (3.8)$$

$$\frac{dT}{dt} = P_T OC^{g_{TC}} T^{g_{TT}} - A_T T - P_J OCT + \kappa J \quad (3.9)$$

$$\frac{dJ}{dt} = P_J OCT - A_J J \quad (3.10)$$

##### 3.2.1.2.1.2 PARÁMETROS

En este modelo:  $P_J = 1 \times 10^{-3}$ ,  $A_J = 0,3$  y  $\kappa = \{\text{tasa de disociación}\} = 0,2$ , en  $\left(\frac{\text{células}}{\text{día}}\right)$   $\kappa < A_J$  hace referencia al hecho de que una célula mixta puede sufrir disociación y apoptosis.

### 3.2.1.2.1.3 RESULTADOS GRÁFICOS

El resultado se muestra en la Fig. (4.2) (línea de puntos). La región estable es ampliada por la presencia de J, a lo que se suma un aumento de T y OC, como se muestra en la siguiente figura:

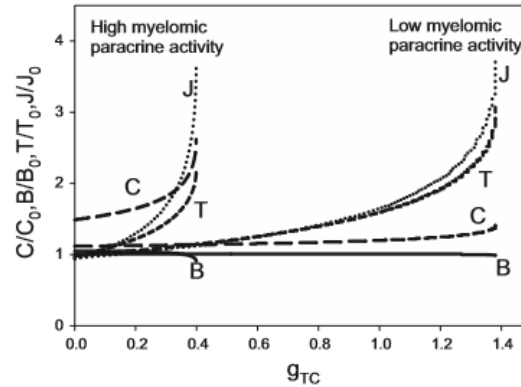


Figura 3.6. Presencia de células mixtas. Tomada de Koenders y Saso (2016).

### 3.2.1.2.1.4 RECAÍDA

En este apartado se realiza una simulación de una recaída de la enfermedad, utilizando el modelo anterior. Para ello:

- Todas las células de mieloma se eliminan
- Queda una pequeña población de células mixtas
- Las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos se llevan a sus valores sanos
- Las interacciones paracrinas se dejan sin cambios desde los valores que tenían antes de la eliminación de las células tumorales.
- Todo esto, llevado al modelo matemático, permite obtener los siguientes resultados:

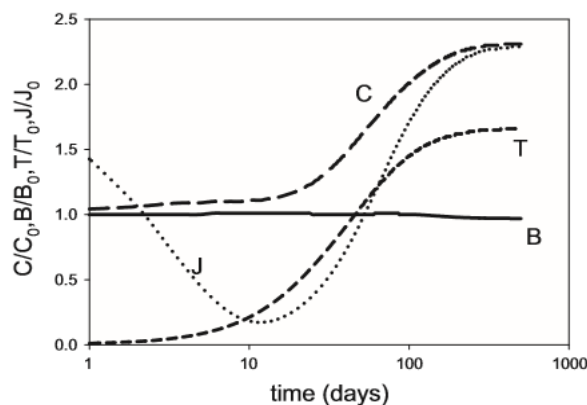


Figura 3.7. Escenario de recaída. Tomada de Koenders y Saso (2016).

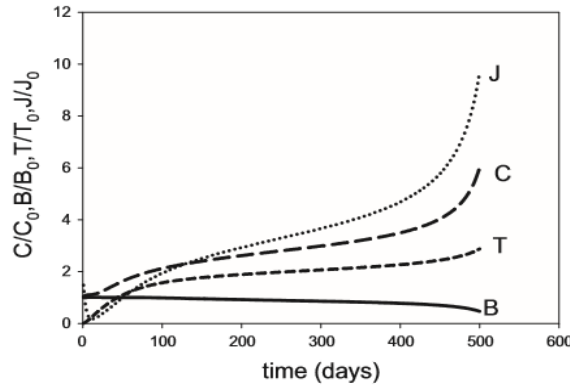


Figura 3.8. Escenario de recaída. Tomada de Koenders y Saso (2016).

El primer caso está cercano a la estabilidad, ya que la población tumoral se establece a un valor fijo, mientras que el segundo conduce a la inestabilidad, puesto que la población tumoral crece como función del tiempo.

Con las gráficas, podemos comprobar cómo después de más o menos un año y medio los valores de equilibrio vuelven. Sin embargo, tras unos 60 días, las células tumorales y los osteoclastos vuelven de nuevo.

### 3.2.2 MODELO DE AYATI ET AL. (2010)

Ayati y compañía también toman como referencia el modelo de remodelación ósea de Komarova et al. (2003) y le añaden el efecto de las células tumorales. Presentan dos modelos matemáticos con tumor: cero y uni dimensional.

#### 3.2.2.1 MODELO LOCAL O “CERO DIMENSIONAL”

##### 3.2.2.1.1 SISTEMA DE ECUACIONES DIFERENCIALES

Las ecuaciones que representan la dinámica de las poblaciones celulares y de la masa ósea son las siguientes:

$$\frac{dOC}{dt} = P_{OC} OC^{g_{CC}(1+r_{CC}\frac{T}{L_T})} OB^{g_{BC}(1+r_{BC}\frac{T}{L_T})} - A_{OC} OC \quad (3.11)$$

$$\frac{dOB}{dt} = P_{OB} OC^{g_{CB}/(1+r_{CB}\frac{T}{L_T})} OB^{g_{BB}-r_{BB}\frac{T}{L_T}} - A_{OB} OB \quad (3.12)$$

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_T T \log\left(\frac{L_T}{T}\right) \quad (3.13)$$

$$\frac{dz}{dt} = -k_1 \max[0, OC - \overline{OC}] + k_2 \max[0, OB - \overline{OB}] \quad (3.14)$$

##### 3.2.2.1.2 PARÁMETROS

“ $k_1$ ” y “ $k_2$ ” se eligen de manera que la masa ósea oscile con la misma periodicidad que las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos.

“ $\overline{OC}$ ” y “ $\overline{OB}$ ” representan las poblaciones celulares en el estado estacionario no trivial.

“ $r_{ij}$ ” son los parámetros del tumor, relacionados con las comunicaciones celulares. La diferencia entre este

modelo y el de Komarova es la adición de estos términos:  $r_{ij} \frac{T}{L_T}$ , que representan la relación entre la densidad del tumor y su máximo tamaño, a las ecuaciones de las derivadas temporales de las poblaciones celulares, de tal forma que cuando  $T = 0$ , las ecuaciones son las del modelo de Komarova.

### 3.2.2.1.3 RESULTADOS GRÁFICOS Y DISCUSIÓN

Primeramente, veamos las representaciones del estado de remodelación ósea sana, donde el tumor no está presente. En este caso, un aumento inicial en el número de osteoclastos es lo que inicia el proceso de remodelación:

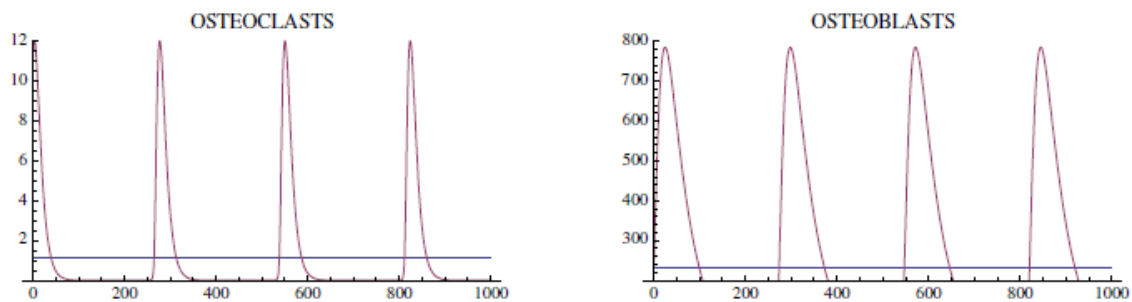


Figura 3.9. Evolución de OC y OB sin tumor. Tomada de Ayati et al. (2010).

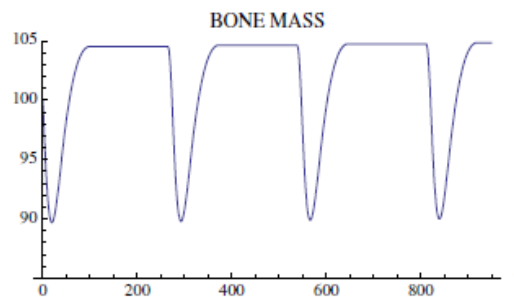


Figura 3.10. Evolución de la masa ósea sin tumor. Tomada de Ayati et al. (2010).

La presencia de las células de mieloma modifica el normal funcionamiento entre osteoclastos y osteoblastos. Dependiendo de los valores de los parámetros de comunicación celular, el sistema puede presentar diversos comportamientos.

Por ejemplo:

Para  $r_{cc} = 0,005$

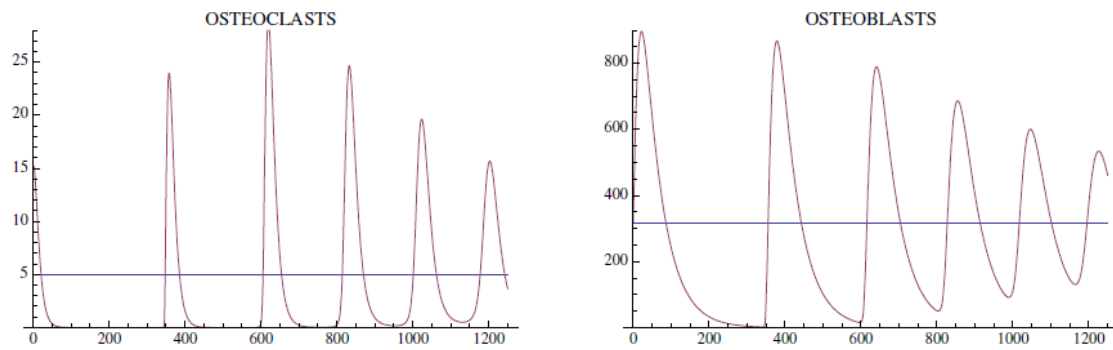


Figura 3.11. Evolución de OC y OB con tumor. Tomada de Ayati et al. (2010).

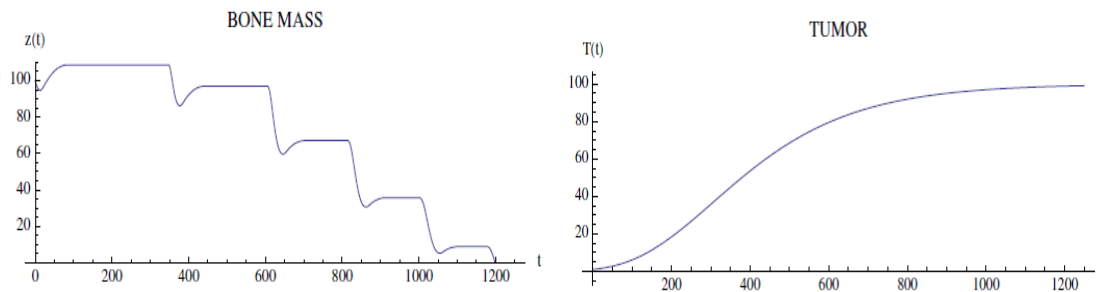


Figura 3.12. Masa ósea con tumor. De Ayati et al. (2010). /Figura 3.13. Evolución tumoral. De Ayati et al. (2010).

Las poblaciones celulares muestran oscilaciones amortiguadas que convergen con el tiempo. Inicialmente, hay un aumento tanto en osteoclastos como en osteoblastos. Dicho incremento se justifica por el hecho de que el sistema trata de mantener un funcionamiento de remodelación ósea normal incluso con la presencia del tumor.

La masa ósea converge con oscilaciones a cero y el tumor crece hasta su máxima capacidad. La disminución en la amplitud de las oscilaciones de los osteoclastos con el tiempo se puede explicar por la disminución de la masa ósea, aunque dicha amplitud es mayor que sin la presencia tumoral, siendo esto último una característica del Mieloma Múltiple.

Para  $r_{cc} = 0,02$ :

Las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos muestran un comportamiento inestable: oscilaciones cuya amplitud crece con el tiempo.

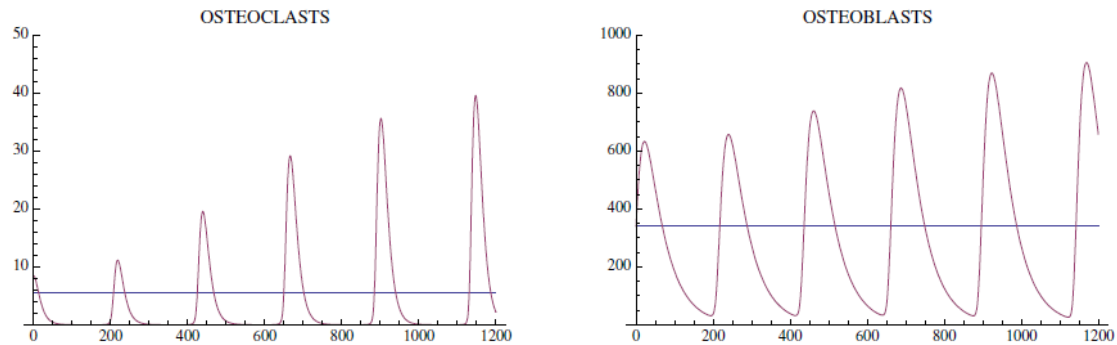


Figura 3.14. Evolución de OC y OB con tumor. Tomada de Ayati et al. (2010).

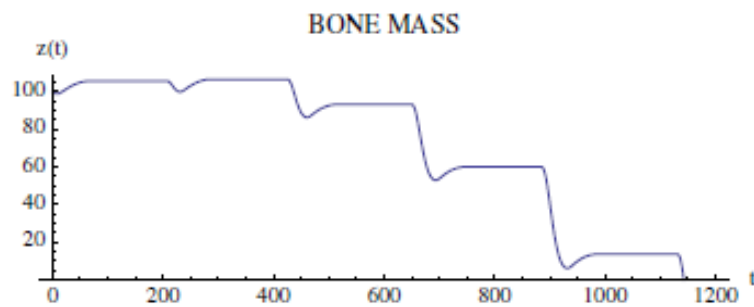


Figura 3.15. Evolución de la masa ósea con tumor. Tomada de Ayati et al. (2010).

La masa ósea converge antes a cero con respecto al caso anterior y el tumor, de forma análoga, crece hasta su máxima capacidad.

### 3.2.2.2 MODELO UNI DIMENSIONAL

Las representaciones anteriores corresponden a un modelo discreto de remodelación ósea. En este apartado, se reinterpreta la masa ósea, proporcionándole una dimensión espacial. Se desarrolla un modelo de difusión en el que se toma un dominio mono-dimensional  $\Omega = [0, 1]$ , donde osteoclastos y osteoblastos se difunden. Ahora las poblaciones celulares y la masa ósea dependen del tiempo y de una variable  $x \in \Omega$ .

### 3.2.2.2.1 MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.2.2.2.1.1 SISTEMA DE ECUACIONES DIFERENCIALES CON EL MODELO 1-D

Las ecuaciones del modelo son las siguientes:

$$\frac{d}{dt}OC(t, x) = \sigma_{OC} \frac{d^2}{dx^2} OC(t, x) + P_{OC} OC(t, x)^{g_{CC}(1+r_{CC}\frac{T(t,x)}{L_T})} OB(t, x)^{g_{BC}(1+r_{BC}\frac{T(t,x)}{L_T})} - A_{OC} OC(t, x) \quad (3.15)$$

$$\frac{d}{dt}OB(t, x) = \sigma_{OB} \frac{d^2}{dx^2} OB(t, x) + P_{OB} OC(t, x)^{g_{CB}/(1+r_{CB}\frac{T(t,x)}{L_T})} OB(t, x)^{g_{BB}-r_{BB}\frac{T(t,x)}{L_T}} - A_{OB} OB(t, x) \quad (3.16)$$

$$\frac{d}{dt}T(t, x) = \sigma_T \frac{d^2}{dx^2} T(t, x) + \gamma_T T \log\left(\frac{L_T}{T}\right) \quad (3.17)$$

$$\frac{d}{dt}z(t, x) = \sigma_z \frac{d^2}{dx^2} z(t, x) - k_1 \max[0, OC - \overline{OC}] + k_2 \max[0, OB - \overline{OB}] \quad (3.18)$$

Donde “ $\sigma_i$ ” son los coeficientes de difusión de las poblaciones celulares y de la masa ósea en el dominio.

#### 3.2.2.2.1.2 RESULTADOS GRÁFICOS Y DISCUSIÓN

Se puede apreciar cómo debido a la presencia del tumor, con el tiempo, aumenta la población de osteoclastos, disminuye la de osteoblastos y como consecuencia, la masa ósea disminuye.

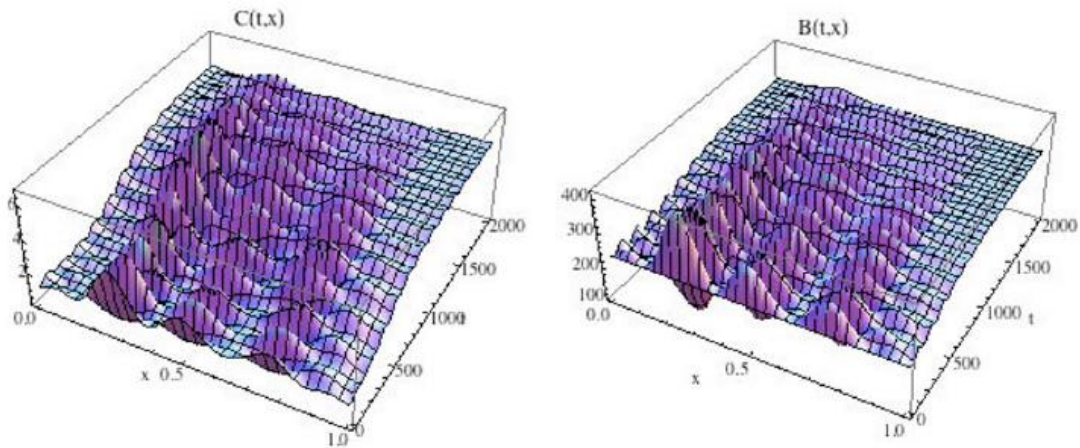


Figura 3.16. Evolución de OC y OB con tumor. Tomada de Ayati et al. (2010).



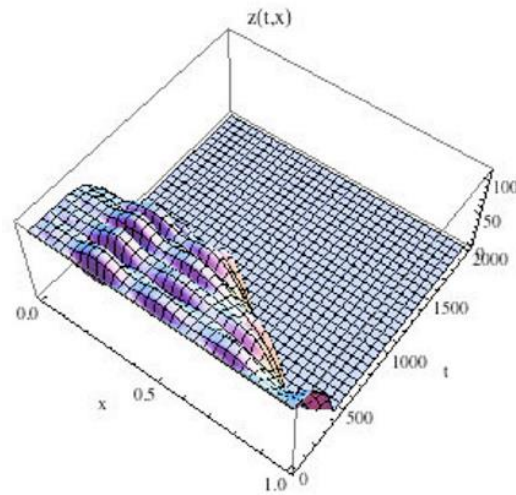


Figura 3.17. Evolución de la masa ósea con tumor. Tomada de Ayati et al. (2010).

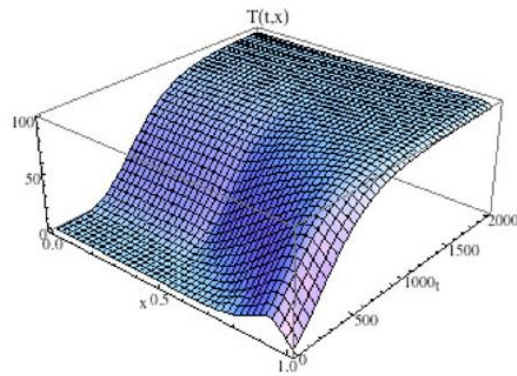


Figura 3.18. Evolución del tumor. Tomada de Ayati et al. (2010).

Inicialmente, el tumor es pequeño y se encuentra en el lado derecho de  $\Omega$ . Con el tiempo, el tumor crece y los ciclos normales de osteoclastos y osteoblastos se interrumpen. La masa ósea se agota a lo largo de  $\Omega$  y el tumor va creciendo.



## 4. MODELO DE RO CON MMBD PROPUESTO

El objetivo de este apartado es construir un sistema de ecuaciones diferenciales que van a permitirnos modelar la remodelación ósea cuando el mieloma múltiple está presente y, entender así cómo, las células tumorales, a través de los mecanismos de comunicación celular, interfieren de manera destructiva en el proceso de remodelación. Para llegar a tal fin, vamos a partir del modelo de remodelación ósea sana de Pivonka et al. (2013) y le vamos a añadir el efecto del daño, la mineralización y las células tumorales.

### 4.1 MODELO DE PIVONKA ET AL. (2013)

#### 4.1.1 CARACTERÍSTICAS GEOMÉTRICAS Y MORFOLÓGICAS DEL HUESO

Una condición necesaria pero no suficiente para que se inicie el proceso de remodelación es la existencia de superficie ósea para que las células óseas lleven a cabo sus funciones. El tejido óseo cuenta con superficie ósea y con poros, siendo diferentes para el hueso cortical y para el trabecular.

Dos parámetros importantes de la microestructura ósea son la porosidad vascular y la superficie específica.

##### 4.1.1.1 POROSIDAD VASCULAR ( $\equiv f_{vas}$ ):

En el hueso cortical ( $f_{vas} \approx 0,05 - 0,15$ ) corresponde con el canal de Havers y en el trabecular ( $f_{vas} \approx 0,65 - 0,85$ ) es el espacio de médula alrededor de las estructuras trabeculares. Matemáticamente se define como la relación entre el volumen de poros vasculares ( $\equiv V_{vas}$ ) por volumen de tejido ( $\equiv V_T$ ). Es decir:

$$f_{vas} = \frac{V_{vas}}{V_T} \quad (4.1)$$

Además, un concepto que nos va a hacer falta más adelante y que podemos definir ahora, es la fracción volumétrica de matriz ósea ( $\equiv f_{bm}$ ). Es el cociente entre el volumen de matriz ósea ( $\equiv V_{bm}$ ) por volumen de tejido:

$$f_{bm} = \frac{V_{bm}}{V_T} \quad (4.2)$$

##### 4.1.1.2 SUPERFICIE ESPECÍFICA ( $\equiv S_V$ ):

Es una medida del área de trabajo disponible para osteoclastos y osteoblastos. Además, influye en la transmisión de señales desde los osteocitos hasta los osteoclastos y osteoblastos. Matemáticamente, es el área de poros ( $\equiv S_p$ ) por volumen de tejido, en  $\frac{mm^2}{mm^3}$ . Es decir:

$$S_V = \frac{S_p}{V_T} \quad (4.3)$$

#### 4.1.1.3 RELACIÓN ENTRE AMBAS

Según Martin (1984), hay relación polinomial entre la porosidad vascular y la superficie específica, de tal forma que:

$$S_V(f_{vas}) = af_{vas} + bf_{vas}^2 + cf_{vas}^3 + df_{vas}^4 + ef_{vas}^5 \quad (4.4)$$

Siendo una propiedad intrínseca del hueso. Los coeficientes polinomiales estimados valen:

$$a = 32,3; b = -93,9; c = 134; d = -101 \text{ y } e = 28,8 \text{ en } mm^{-1}.$$

#### 4.1.1.4 VARIABLES Y CONSTANTES DEL MODELO

A continuación, se presentan una serie de tablas con la descripción de los parámetros implicados en este modelo. Para poder simular posteriormente el sistema de ecuaciones diferenciales resultantes, vamos a trabajar con dos programas matemáticos: “symbolicPivonka9b” y “symbolicPivonka9e”, que son continuación de una serie de estudios relacionados con la remodelación ósea, de ahí su nomenclatura.

Tabla (4.1). Cantidades dinámicas en el sistema de ecuaciones.

SÍMBOLOS	DESCRIPCIÓN
$OC_p$	Densidad de pre-osteoclastos, en pM
$OC_a$	Densidad de osteoclastos activos, en pM
$OB_p$	Densidad de pre-osteoblastos, en pM
$OB_a$	Densidad de osteoblastos activos, en pM
$TGF_\beta$	Concentración de $TGF_\beta$ , en pM
RANK	Concentración de RANK, en pM
RANKL	Concentración de RANKL, en pM
OPG	Concentración de OPG, en pM
PTH	Concentración de PTH, en pM
$f_{vas}$	Porosidad vascular
$S_V$	Superficie específica
$\psi_{bm}$	SED microscópica de la matriz ósea, en MPa

Tabla (4.2). Descripción de las constantes del modelo.

CONSTANTES	DESCRIPCIÓN
$D_{OB_u}$	Tasa de diferenciación $OB_u \rightarrow OB_p$
$D_{OB_p}$	Tasa de diferenciación $OB_p \rightarrow OCa$
$A_{OC_a}$	Tasa de apoptosis de $OCa$
$P_{OB_p}$	Tasa de proliferación de $OB_p$
$D_{OC_u}$	Tasa de diferenciación $OC_u \rightarrow OC_p$
$D_{OC_p}$	Tasa de diferenciación $OC_p \rightarrow OCa$
$A_{OC_a}$	Tasa de apoptosis de $OCa$
$k_{OB_u}^{TGF\beta}$	Constante de unión de disociación de $TGF\beta$ sobre $OB_u$
$k_{OB_p}^{TGF\beta}$	Constante de unión de disociación de $TGF\beta$ sobre $OB_p$
$k_{OC_a}^{TGF\beta}$	Constante de unión de disociación de $TGF\beta$ sobre $OCa$
$k_{OB,act}^{PTH}$	Constante de unión de disociación de $PTH$ sobre $OB$ (en $\pi_{act,OB}^{PTH}$ )
$k_{OB,rep}^{PTH}$	Constante de unión de disociación de $PTH$ sobre $OB$ (en $\pi_{rep,OB}^{PTH}$ )
$k_{OC}^{RANKL}$	Constante de unión de disociación de $RANKL$ sobre $OC_u$ y $OC_p$
$k_{[RANKL-OPG]}$	Constante de unión de asociación de $RANKL$ y $OPG$
$k_{[RANKL-RANK]}$	Constante de unión de asociación de $RANKL$ y $RANK$
$\pi_{act,OC_u}^{MCSF}$	Valor de la función de activación de $MCSF$ para la diferenciación de $OC_u \rightarrow OC_p$
$N_{OC_p}^{RANK}$	Número de receptores $RANK$ por $OC_p$
$\beta_{RANKL}$	Velocidad de producción de $RANKL$
$N_{OB_p}^{RANKL}$	Máximo número de $RANKL$ por $OB_p$
$\tilde{D}_{RANKL}$	Velocidad de degradación de $RANKL$

$\tilde{D}_{OPG}$	Velocidad de degradación de OPG
$\beta_{OB_a}^{OPG}$	Velocidad de producción de OPG por OBa
$OPG_{m\acute{a}x}$	Máximo OPG
$\tilde{D}_{PTH}$	Velocidad de degradación de PTH
$\beta_{PTH}$	Producción sistémica de PTH
$P_{PTH}$	Tasa de administración continua de PTH
$\tilde{D}_{TGF\beta}$	Velocidad de degradación del TGF
$n_{TGF\beta}^{Bone}$	Concentración de TGF en la matriz ósea
$k_{res}$	Volumen de matriz ósea reabsorbido diariamente por osteoclasto
$k_{form}$	Volumen de matriz ósea formado diariamente por osteoblasto
$k_{OB_u}$	Exponente de la regulación geométrica
$k_{OB_p}$	Exponente de la regulación geométrica
$k_{OC_u}$	Exponente de la regulación geométrica
$k_{OC_p}$	Exponente de la regulación geométrica
$\kappa$	Influencia del estímulo mecánico en la emisión de RANKL
$\lambda$	Influencia del estímulo en la proliferación de OBp
$OB_u$	Densidad de osteoblastos no comprometidos
$OC_u$	Densidad de osteoclastos no comprometidos

Tabla (4.3). Valores de las constantes del modelo.

CONSTANTES	9b	9e
$D_{OB_u}$	0,7/día	
$D_{OB_p}$	0,166/día	
$A_{OB_a}^*$	0,211/día	

$P_{OB_p}^*$	0,007/día	
$D_{OC_u}^*$	0,42/día	
$D_{OC_p}$	2,1/día	
$A_{OC_a}$	5,65/día	
$k_{OB_u}^{TGF\beta}$	$5,63 \cdot 10^{-4}$ pM	$5,63 \cdot 10^{-4} \cdot 0,0183$ pM
$k_{OB_p}^{TGF\beta*}$	$1,89 \cdot 10^{-3}$ pM	$1,89 \cdot 10^{-3} \cdot 0,0183$ pM
$k_{OC_a}^{TGF\beta}$	$5,63 \cdot 10^{-4}$ pM	$5,63 \cdot 10^{-4} \cdot 0,0183$ pM
$k_{OB,act}^{PTH}$	150 pM	
$k_{OB,rep}^{PTH}$	0,222 pM	
$k_{OC}^{RANKL}$	5,68 pM	5,68/20 pM
$k_{[RANKL-OPG]}$	0,001/pM	
$k_{[RANKL-RANK]}$	0,034/pM	
$\pi_{act,OC_u}^{MCSF}$	0,5	
$N_{OC_p}^{RANK}$	$1 \cdot 10^4$	
$\beta_{RANKL}^*$	$1,68 \cdot 10^5$ pM/día	$1,68 \cdot 10^2$ pM/día
$N_{OB_p}^{RANKL}$	$2,7 \cdot 10^6$	
$\tilde{D}_{RANKL}$	10/día	
$\tilde{D}_{OPG}$	0,35/día	
$\beta_{OB_a}^{OPG*}$	$1,63 \cdot 10^8 \cdot 0,01$ pM/día	
$OPG_{m\acute{a}x}$	$2 \cdot 10^8$ pM	
$\tilde{D}_{PTH}$	86/día	
$\beta_{PTH}$	250 pM/día	
$P_{PTH}^*$	0 pM/día	
$\tilde{D}_{TGF\beta}$	2/día	
$n_{TGF\beta}^{Bone}$	0,01 pM	

$k_{res}^*$	5,6366/10 pM <sup>-1</sup> ·día <sup>-1</sup>	
$k_{form}^*$	0,1325 pM <sup>-1</sup> ·día <sup>-1</sup>	
$k_{OB_u}^*$	0,25	
$k_{OB_p}^*$	0	
$k_{OC_u}^*$	1	
$k_{OC_p}^*$	0	
$\kappa$	1 · 10 <sup>5</sup> pM/día	∅
$\lambda$	0,5	
OBu	0,001 pM	0,005 pM
OCu	0,001 pM	0,005 pM

Nota: los valores con asterisco “\*” están modificados con respecto al modelo de Pivonka et al. (2013).

#### 4.1.2 FUNCIONES DE HILL

Se trata de funciones sigmoidales que regulan fenómenos fisiológicos. La nomenclatura es la siguiente:

$$\pi_{\left(\begin{smallmatrix} \text{activación} \\ o \\ \text{represión} \end{smallmatrix}\right)}^{(Ligando)}(molécula)$$

Donde:

“Ligando” hace referencia a la molécula de señalización, como puede ser, por ejemplo, el RANKL.

“Molécula” hace referencia a la célula receptora.

Su función es la de regular los comportamientos de las células óseas, como la diferenciación, apoptosis, etc., a través de los mensajeros químicos (Pivonka et al. 2013). Representan la fuerza de la respuesta de la célula a la señal mediada por el ligando. Distinguimos entre funciones de activación y de represión:

- Función de Hill de activación:

$$\pi_{act,A}^L = \frac{L}{L + k_A^L} \quad (4.5)$$



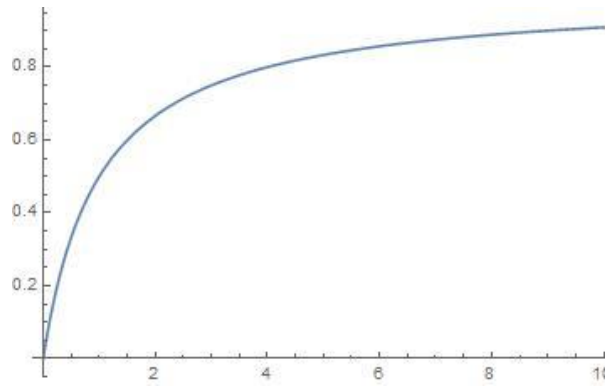


Figura (4.1). Función de Hill de activación.

- Función de Hill de represión:

$$\pi_{rep,A}^L = 1 - \pi_{act,A}^L = \frac{1}{L + k_A^L} \quad (4.6)$$

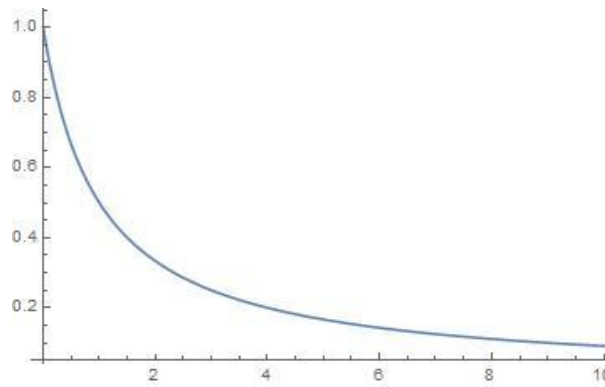


Figura (4.2). Función de Hill de represión.

Donde:

$k_A^L \equiv$  Constante de unión de disociación entre el ligando y su receptor sobre la célula.

De acuerdo con los procesos de comunicación celular, vamos a encontrarnos con:

$\pi_{act,OB_u}^{TGF-\beta} \equiv$  Representa la fracción de receptor sobre  $OB_u$  que se une a  $TGF - \beta$  para favorecer la diferenciación  $OB_u \rightarrow OB_p$ .

Matemáticamente, tendría la siguiente forma:

$$\pi_{act,OB_u}^{TGF-\beta} = \frac{TGF - \beta}{TGF - \beta + k_{OB_u}^{TGF-\beta}} \quad (4.7)$$

$\pi_{rep,OB_p}^{TGF-\beta} \equiv$  Representa la fracción de receptor sobre  $OB_p$  que se une a  $TGF - \beta$  para disminuir la diferenciación  $OB_p \rightarrow OB_a$ .

Matemáticamente, tendría la siguiente forma:

$$\pi_{rep,OB_p}^{TGF-\beta} = \frac{1}{TGF - \beta + k_{OB_p}^{TGF-\beta}} \quad (4.8)$$

$\pi_{act,OC_a}^{TGF-\beta} \equiv$  Representa la fracción de receptor sobre  $OC_a$  que se une a  $TGF - \beta$  para favorecer la apoptosis de  $OC_a$ .

Matemáticamente, tendría la siguiente forma:

$$\pi_{act,OC_a}^{TGF-\beta} = \frac{TGF - \beta}{TGF - \beta + k_{OC_a}^{TGF-\beta}} \quad (4.9)$$

$\pi_{act,OC_u}^{RANKL} \equiv$  Representa la fracción de receptor sobre  $OC_u$  que se une a  $RANKL$  para favorecer la diferenciación  $OC_u \rightarrow OC_p$ .

Matemáticamente, tendría la siguiente forma:

$$\pi_{act,OC_u}^{RANKL} = \frac{RANKL}{RANKL + k_{OC_u}^{RANKL}} \quad (4.10)$$

$\pi_{act,OC_p}^{RANKL} \equiv$  Representa la fracción de receptor sobre  $OC_p$  que se une a  $RANKL$  para favorecer la diferenciación  $OC_p \rightarrow OC_a$ .

Matemáticamente, tendría la siguiente forma:

$$\pi_{act,OC_p}^{RANKL} = \frac{RANKL}{RANKL + k_{OC_p}^{RANKL}} \quad (4.11)$$

En este modelo, se asume que:

$$\pi_{act,OC_u}^{RANKL} = \frac{RANKL}{RANKL + k_{OC_u}^{RANKL}} = \frac{RANKL}{RANKL + k_{OC_p}^{RANKL}} = \pi_{act,OC_p}^{RANKL}$$

$\pi_{act,OC_u}^{MCSF} \equiv$  Función activadora que regula la diferenciación de  $OC_u \rightarrow OC_p$  en función de la concentración del factor de estimulación de las colonias de macrófagos ( $\equiv$ MCSF).

Matemáticamente, tendría la siguiente forma:

$$\pi_{act,OC_p}^{MCSF} = \frac{MCSF}{MCSF + k_{OC_u}^{MCSF}} \quad (4.12)$$

$\pi_{act,OB}^{PTH} \equiv$  Representa la fracción de receptor sobre OB que se une a  $PTH$  para aumentar la expresión de  $RANKL$ .

Matemáticamente, tendría la siguiente forma:

$$\pi_{act,OB}^{PTH} = \frac{PTH}{PTH + k_{OB}^{PTH}} \quad (4.13)$$

$\pi_{rep,OB}^{PTH} \equiv$  Representa la fracción de receptor sobre OB que se une a  $PTH$  para disminuir la diferenciación  $OB_p \rightarrow OB_a$ .

Matemáticamente, tendría la siguiente forma:

$$\pi_{rep,OB}^{PTH} = \frac{1}{PTH + k_{OB}^{PTH}} \quad (4.14)$$

### 4.1.3 REGULACIÓN GEOMÉTRICA

Teniendo en cuenta los anteriores conceptos, encontramos cuatro funciones de regulación:  $g_{OBu}(S_v)$ ,  $g_{OBp}(S_v)$ ,  $g_{OCu}(S_v)$  y  $g_{OCp}(S_v)$ , las cuales permiten incluir la regulación geométrica en varias etapas de desarrollo de dichas células, en las ecuaciones del modelo de Pivonka et al. (2013). Esto permite tener en cuenta dos tipos de acciones geométricas:

- *Iniciación de nuevos ciclos de remodelación:* corresponde con la creación de una nueva BMU. La dependencia entre la disponibilidad de superficie ósea y el reclutamiento de los pre-osteoclastos y pre-osteoblastos se modela mediante  $g_{OBu}(S_v)$  y  $g_{OCu}(S_v)$ .
- *Modulación de resorción y formación dentro de BMUS existentes:* la diferenciación de las pre-células a las células activas es función de la superficie ósea disponible. Dicha dependencia se modela mediante  $g_{OBp}(S_v)$  y  $g_{OCp}(S_v)$ .

Una aproximación de la expresión de las funciones regulatorias es la siguiente:

$$g_i(S_v) = \left( \frac{S_v}{S_v(t_0)} \right)^{k_i}, \quad \text{con } k_i \geq 0, \quad i = OB_u, OB_p, OC_u, OC_p$$

Donde  $S_v(t_0)$  representa la superficie específica en el estado estacionario homeostático y  $k_i$  son los parámetros de fuerza que permiten cuantificar la influencia de la superficie específica en las diferentes etapas del desarrollo celular.

### 4.1.4 REGULACIÓN MECÁNICA

La densidad de energía de esfuerzo (en inglés, ‘Strain Energy Density’, SED) es una medida escalar que determina la adaptación ósea a las cargas mecánicas. La SED de la matriz ósea se estima a nivel micro ( $\equiv \Psi_{bm}$ ) donde los osteocitos captan las señales mecánicas y las traducen a señales bioquímicas. Dicha medida es función del tensor de tensiones macroscópico ( $\equiv \Sigma$ ), del tensor de rigidez de la matriz ósea ( $\equiv c_{bm}$ ) y de la porosidad vascular ( $\equiv f_{vas}$ ):

$$\Psi_{bm} = \Psi_{bm}(\Sigma, c_{bm}, f_{vas}) \quad (4.15)$$

La regulación biomecánica de la remodelación ósea es llevada a cabo a través de diferentes vías de resorción y formación:

- Regulación biomecánica de resorción ósea:

Modulada por  $\Psi_{bm}$  a través de la vía RANK-RANKL-OPG. La tasa de producción de RANKL en  $OB_p$  aumenta durante el desuso:

$$P_{RANKL}^{\Psi_{bm}} = \begin{cases} \kappa \left(1 - \frac{\Psi_{bm}}{\Psi_{bm}(t_0)}\right) & \Psi_{bm} < \Psi_{bm}(t_0) \\ 0 & \Psi_{bm} \geq \Psi_{bm}(t_0) \end{cases} \quad (4.16)$$

Donde:

$\kappa \equiv$  Parámetro que cuantifica la fuerza de la traducción biomecánica en caso de desuso.

$\Psi_{bm}(t_0) \equiv$  SED en estado estacionario (estado homeostático inicial de remodelación ósea).

- Regulación biomecánica de formación ósea:

Modulada por  $\Psi_{bm}$  a través de la proliferación de  $OB_p$ .

$$\Pi_{act,OB_p}^{\Psi_{bm}} = \begin{cases} \frac{1}{2} & \Psi_{bm} \leq \Psi_{bm}(t_0) \\ \frac{1}{2} + \frac{\lambda}{2} \left( \frac{\Psi_{bm}}{\Psi_{bm}(t_0)} - 1 \right) & \Psi_{bm}(t_0) < \Psi_{bm}(t_0) < \Psi_{bm}^* \\ 1 & \Psi_{bm}^* \leq \Psi_{bm} \end{cases} \quad (4.17)$$

Donde:

$\Pi_{act,OB_p}^{\Psi_{bm}} \equiv$  Función activadora.

$\lambda \equiv$  Parámetro que cuantifica la fuerza de la traducción biomecánica en caso de sobreuso.

$\Psi_{bm}^* = (1 + \lambda^{-1}) \Psi_{bm}(t_0) \equiv$  Mínimo valor de la SED para el cual  $\Pi_{act,OB_p}^{\Psi_{bm}} = 1$ .

#### 4.1.5 CAMBIOS EN LA POROSIDAD Y EN LA FRACCIÓN DE MASA ÓSEA DEBIDO A LA ACTIVIDAD CELULAR

La acción de la remodelación ósea modifica la fracción volumétrica y la matriz ósea en el tejido. Se asume que las tasas (en volumen y por unidad de tiempo) de resorción de matriz ósea por un  $OC_a$  ( $\equiv k_{res}$ ) es constante y de formación de un  $OB_a$  ( $\equiv k_{form}$ ) también lo es. La porosidad vascular evoluciona así de la siguiente forma:

$$\frac{d}{dt} f_{vas} = -\frac{d}{dt} f_{bm} = -k_{form} OB_a + k_{res} OC_a \quad (4.18)$$

#### 4.1.6 CONCENTRACIÓN DE LOS FACTORES BIOQUÍMICOS

Si recordamos los factores bioquímicos que intervienen en el proceso de comunicación celular que tiene lugar en la remodelación ósea, definidos en (2.4.2), a continuación, se muestra su definición matemática:

$$TGF - \beta = \frac{n_{TGF\beta}^{Bone} \cdot k_{res} \cdot OCa}{\tilde{D}_{TGF\beta}} \quad (4.19)$$

$$PTH = \frac{\beta_{PTH} + P_{PTH}}{\tilde{D}_{PTH}} \quad (4.20)$$

$$OPG = \frac{\frac{\beta_{OB_a}^{OPG} \cdot OB_a \cdot \pi_{rep,OB}^{PTH}}{\beta_{OB_a}^{OPG} \cdot OB_a \cdot \pi_{rep,OB}^{PTH}}}{OPG_{m\acute{a}x}} + \tilde{D}_{OPG} \quad (4.21)$$

$$RANKL_{eff} = N_{OB_p}^{RANKL} \cdot OB_p \cdot \pi_{act,OB}^{PTH} \quad (4.22)$$

Llegados a este punto, diferenciamos entre “symbolicPivonka9b” y “symbolicPivonka9e”:

- “symbolicPivonka9b”

$$RANKL_1 = RANKL_{eff} \cdot (\beta_{RANKL} \cdot OB_p + P_{RANKL}) \quad (4.23a)$$

Donde:

$P_{RANKL}(da\tilde{n}o, desuso) \equiv$  Función que evalúa si la emisión de RANKL se produce por daño y/o desuso.

$$P_{RANKL}(da\tilde{n}o, desuso) = P_{RANKL1}(desuso) + P_{RANKL2}(da\tilde{n}o) \quad (4.24)$$

$$RANKL_2 = \frac{RANKL_1}{\beta_{RANKL} \cdot OB_p + \tilde{D}_{RANKL} \cdot RANKL_{eff}} \quad (4.25)$$

Y, finalmente:

$$RANKL = \frac{RANKL_2}{1 + k_{[RANKL-OPG]} \cdot OPG + k_{[RANKL-RANK]} \cdot N_{OC_p}^{RANK} \cdot OC_p} \quad (4.26)$$

- “symbolicPivonka9e”

Se diferencia en:

$$RANKL_1 = RANKL_{eff} \cdot (\beta_{RANKL} \cdot \mathbf{F}_{RANKL} \cdot OB_p + P_{RANKL}) \quad (4.23b)$$

$$RANKL_2 = \frac{RANKL_1}{\beta_{RANKL} \cdot F_{RANKL} \cdot OB_p + \tilde{D}_{RANKL} \cdot RANKL_{eff}} \quad (4.25b)$$

Donde:

$$P_{RANKL} = 0$$

En este caso, el daño y el desuso son productos en vez de sumandos, en la función que evalúa la emisión de RANKL. Esto es:

$$F_{RANKL}(\text{daño}, \text{desuso}) = F_{RANKL1}(\text{desuso}) \cdot F_{RANKL2}(\text{daño}) \quad (4.27)$$

#### 4.1.7 SISTEMA DE ECUACIONES DIFERENCIALES

En este apartado presentamos el sistema de ecuaciones de células óseas de Pivonka et al. (2013). A continuación, se detallan algunos aspectos:

$OB_p$ ,  $OB_a$ ,  $OC_p$  y  $OC_a$ , denotan el número de células por unidad de volumen.

Las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos no comprometidos, es decir,  $OB_u$  y  $OC_u$ , se consideran constantes.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} OB_p = & \left\{ g_{OB_u}(S_V) D_{OB_u} \pi_{act,OB_u}^{TGF\beta} \right\} OB_u + \left\{ P_{OB_p} \Pi_{act,OB_p}^{\Psi_{bm}} \right\} OB_p \\ & - \left\{ g_{OB_p}(S_V) D_{OB_p} \pi_{rep,OB_p}^{TGF\beta} \right\} OB_p \end{aligned} \quad (4.28)$$

$$\frac{d}{dt} OB_a = \left\{ g_{OB_p}(S_V) D_{OB_p} \pi_{rep,OB_p}^{TGF\beta} \right\} OB_p - A_{OB_a} OB_a \quad (4.29)$$

$$\frac{d}{dt} OC_p = \left\{ g_{OC_u}(S_V) D_{OC_u} \pi_{act,OC_u}^{MCSF} \pi_{act,OC_u}^{RANKL} \right\} OC_u - \left\{ g_{OC_p}(S_V) D_{OC_p} \pi_{act,OC_p}^{RANKL} \right\} OC_p \quad (4.30)$$

$$\frac{d}{dt} OC_a = \left\{ g_{OC_p}(S_V) D_{OC_p} \pi_{act,OC_p}^{RANKL} \right\} OC_p - \left\{ A_{OC_a} \pi_{act,OC_a}^{TGF\beta} \right\} OC_a \quad (4.31)$$

## 4.2 DAÑO Y MINERALIZACIÓN

### 4.2.1 PRODUCCIÓN DE RANKL DEBIDA AL DAÑO

En el modelo de Pivonka et al. (2013), en cuanto a la regulación mecánica, se establece que la emisión de RANKL sobre los pre-osteoblastos, que constituye el punto de partida de la resorción ósea, se produce por el desuso. En este apartado, basándonos en el artículo de Martínez-Reina et al. (2008), tenemos en cuenta que también se puede producir por daño:

$$P_{RANKL} = \{Daño + Desuso\} \quad (4.32)$$

$$P_{RANKL}(daño) = \kappa_2 \cdot d \quad (4.33)$$

Donde:

$\kappa_2 \equiv$  Parámetro que cuantifica la influencia del daño en la emisión de RANKL.

$d \equiv$  Daño.

Recordando las siguientes ecuaciones sobre la composición del hueso, del apartado (2.1.2):

$$V_t = V_m + V_o + V_w + V_v \quad (2.3)$$

$$v_b = \frac{V_b}{V_t} \quad (2.4)$$

$$\alpha = \frac{m_m}{m_m + m_o} = \frac{\rho_m V_m}{\rho_m V_m + \rho_o V_o} \quad (2.5)$$

La fracción de ceniza es muy importante para el cálculo del daño, ya que determina la cantidad de mineral en el hueso, la cual influye en las propiedades mecánicas del tejido óseo, como su rigidez o resistencia última a tracción.

$$p = \frac{V_v}{V_t} = 1 - v_b \quad (2.6)$$

Según la teoría isotrópica de la mecánica de daño continuo, el daño se relaciona con la degradación mecánica o pérdida de rigidez de la siguiente forma:

$$d = 1 - \frac{E}{E_0} \quad (4.34)$$

Donde:

$E \equiv$  Módulo de Young del hueso dañado.

$E_0 \equiv$  Módulo de Young del hueso sin daño.

El rango se considera como una variable independiente cuyo rango de valores está restringido al intervalo  $[0, 1]$ , de tal forma que si:

$d = 0 \rightarrow$  Estado de tejido no dañado.

$d = 1 \rightarrow$  Rotura local.

Los ensayos de fatiga nos muestran la evolución del daño según el nivel de deformación, de tensión, del número

de ciclos y de la vida a fatiga.

La expresión para la vida a fatiga es la siguiente:

$$N_f = \frac{K_i}{\bar{\varepsilon}^{\delta_i}} \quad (4.35)$$

Donde “i” puede ser tracción “t” o compresión “c”. El valor de  $\delta_t = 14,1$ , se ha determinado experimentalmente [26], más tarde determinaremos el de  $K_t$ .

Pattin et al. (1996) obtuvieron una relación entre el daño, la deformación constante aplicada y el número de ciclos. Las curvas fueron ajustadas por García-Aznar et al. (2005) dando lugar a la siguiente expresión:

$$d_t = 1 - \sqrt[\gamma_T]{\frac{1}{C_{t2}} \ln(e^{C_{t2}} - C_{t1} \bar{\varepsilon}^{\delta_i} N)} \quad (4.36)$$

Donde:

$N \equiv$  Número de ciclos.

$$\gamma_T \equiv -0,018 \cdot (\bar{\varepsilon} - 4100) + 12 \quad (4.37)$$

$$C_{t1} = \frac{e^{C_{t2}} - 1}{K_t} \quad (4.38)$$

$$C_{t2} = -20 \quad (4.39)$$

El daño aumenta debido a la fatiga que sufre el hueso, pero disminuye gracias a la remodelación en la que el tejido dañado es reabsorbido y sustituido por osteoide. Asumimos que el daño está uniformemente distribuido a lo largo del volumen de hueso. El daño reparado por unidad de tiempo ( $\equiv \dot{d}$ ) es proporcional al volumen de tejido que está siendo reabsorbido ( $\equiv \dot{v}_r$ ) y el daño presente en dicho volumen:

$$\dot{d} = -d \frac{\dot{v}_r}{v_b} \quad (4.40)$$

El contenido mineral aporta rigidez al hueso, pero también lo hace más frágil. Por lo tanto, a medida que este aumenta, las propiedades de fatiga del tejido óseo se degradan.

Si consideramos que la matriz ósea no sufre deformación plástica, la tensión última de tracción ( $\equiv \sigma_u$ ) es proporcional a la deformación última de tracción ( $\equiv \varepsilon_u$ ), la cual disminuye con el contenido mineral. Con esto, podemos hacer las siguientes suposiciones:

- La forma de la curva d-N (4.36) se mantiene a pesar de los cambios en el contenido mineral.
- Solo la vida a fatiga se ve afectada por el contenido mineral, cambiando la constante  $K_t$  y manteniéndose constante el exponente  $\delta_t$ . Esto modifica la curva d-N. Aumentando  $K_t$ , obtenemos una vida a fatiga mayor y una velocidad de acumulación de daño menor.
- El límite de fatiga se considera para una vida a fatiga de  $10^7$  ciclos, alcanzándose para una fracción de  $\varepsilon_u, \left(\frac{\varepsilon_u}{\beta}\right)$ , donde “ $\beta$ ” depende del tipo de material. Además,  $\varepsilon_u$ , depende de la concentración de calcio. Así, tenemos:



$$K_t([Ca]) = 10^7 \left( \frac{\varepsilon_u([Ca])}{\beta} \right)^{\delta_i} \quad (4.41)$$

- Finalmente, se obtiene la relación entre la concentración de Ca y  $\varepsilon_u$ , a partir de una regresión lineal apropiada:

$$\log \varepsilon_u = 25,452 - 11,341 \log[Ca] \quad (4.42)$$

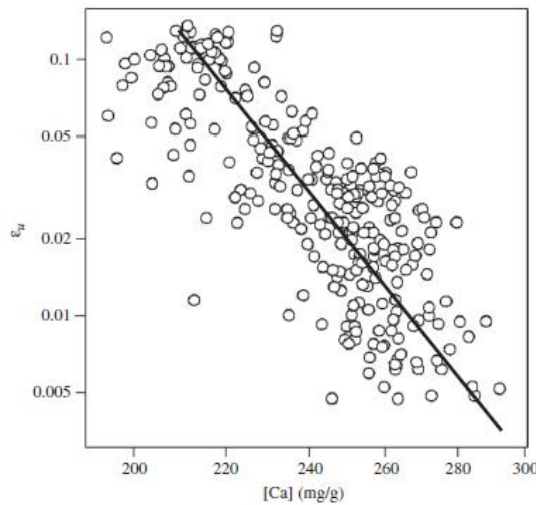


Figura (4.3). Relación entre la concentración de Ca y  $\varepsilon_u$ . Adaptada de Currey (2004).

#### 4.2.2 PROCESO DE MINERALIZACIÓN

El osteoide nuevo depositado por los osteoblastos está compuesto de colágeno y agua. Parte de esa agua, será reemplazada por cristales de hidroxiapatita durante el proceso de mineralización.

En dicho proceso, distinguimos tres fases:

- Un periodo inicial, llamado tiempo de retraso de la mineralización, que comprende de 6 a 22 días, donde no hay deposición de mineral.
- Una fase primaria, muy rápida, donde se alcanza en pocos días el 70% del contenido mineral [11].
- Y una fase secundaria, cuando el mineral se añade a una velocidad exponencial decreciente, ya que el tejido se satura con minerales. Dura desde el final de la fase primaria hasta el momento donde se alcanza el 95% del máximo contenido mineral [23].

Esto pone de manifiesto que, si tomamos un determinado volumen de hueso ( $\equiv V_b$ ), el volumen ocupado por la fase orgánica ( $\equiv V_o$ ), permanece constante después de su formación, mientras que el volumen de agua ( $\equiv V_w$ ), se convierte en volumen de mineral durante la mineralización ( $\equiv V_m$ ), ( $\Delta V_m = -\Delta V_w$ ).

Si definimos los siguientes volúmenes específicos:

$$v_0 = \frac{V_o}{V_b} = (\text{valor constante}) \cong \frac{3}{7} \quad (4.43)$$

$$v_m = \frac{V_m}{V_b} \quad (4.44)$$

$$v_w = \frac{V_w}{V_b} \quad (4.45)$$

Se cumple que:

$$v_0 + v_m + v_w = 1 \quad (4.46)$$

Así, podemos expresar la fracción de ceniza de la siguiente manera:

$$\alpha = \frac{m_m}{m_m + m_o} = \frac{\rho_m V_m}{\rho_m V_m + \rho_o V_o} \rightarrow x \frac{1}{V_b} \rightarrow \left[ \frac{\rho_m v_m}{\rho_m v_m + \rho_o v_o} \right] \quad (4.47)$$

Según Martínez-Reina et al. (2008), como durante el proceso de mineralización, el agua es reemplazada por mineral,  $v_m$  aumenta de la siguiente manera:

$$v_m(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t \leq t_{mlt} \\ v_{prim} \frac{t - t_{mlt}}{t_{prim}} & \text{si } t_{mlt} < t \leq t_{prim} + t_{mlt} \\ v_{max} - (v_{max} - v_{prim})e^{-\kappa(t - t_{prim} - t_{mlt})} & \text{si } t_{prim} + t_{mlt} < t \end{cases} \quad (4.48)$$

La fase primaria presenta un comportamiento lineal y la fase secundaria se rige por una exponencial decreciente.

Donde:

$t_{mlt} \equiv$  Duración del tiempo de retraso de la mineralización.

$t_{prim} \equiv$  Duración de la fase primaria.

$\kappa \equiv$  Parámetro que mide la velocidad de deposición del mineral en la fase primaria.

$v_{prim} \equiv$  Volumen específico del mineral al final de la fase primaria. Toma el valor de 0,121, para  $\alpha = 0,34$  [11].

$v_{m\acute{a}x} \equiv$  Volumen específico de mineral correspondiente al contenido máximo de calcio, 300 mg/g. Toma el valor de 0,442 [4].

El mineral es eliminado del hueso mediante reabsorción, proceso mediante el cual el Ca es liberado de nuevo al flujo sanguíneo y enviado a la parte del cuerpo donde se necesite. La cantidad de mineral recuperado depende de la fracción de ceniza del tejido que está siendo reabsorbido, es decir, de su volumen específico de mineral, del cual es proporcional la fracción de ceniza. El volumen específico de mineral en el instante de tiempo  $t + \Delta t$  viene dado por:

$$v_m(t + \Delta t) = \frac{v_m(t)V_b(t) - v_m(t)\Delta V_r(t) + \Delta V_{min}(t + \Delta t)}{V_b(t + \Delta t)} \quad (4.49)$$

El primer término, es el volumen de mineral presente en el instante  $t$ . El segundo término nos da el volumen de mineral eliminado de la matriz ósea por reabsorción, siendo  $\Delta V_r(t)$  el volumen de tejido eliminado entre  $(t)$  y  $(t + \Delta t)$ . El tercer término representa el incremento del volumen de mineral debido a la mineralización, que viene dado por:

$$\Delta V_{min}(t + \Delta t) = \int_0^{\infty} \bar{V}_f(t, \tau) \frac{dv_m(\tau)}{d\tau} d\tau = \int_0^{t_R} \bar{V}_f(t, \tau) \frac{dv_m(\tau)}{d\tau} d\tau \quad (4.50)$$

Donde  $\bar{V}_f(t, \tau)$  es el volumen de tejido formado hace  $\tau$  días y que todavía está presente en el instante de tiempo  $t$ . El tejido se mineraliza a una velocidad variable que puede evaluarse según (4.48). La integral debe incluir la mineralización de todo el tejido previamente formado. Sin embargo, como el hueso sufre remodelación continuamente, el tejido formado hace tiempo que puede haber sido ya reabsorbido ( $\bar{V}_f(t, \tau) \rightarrow 0$  conforme  $\tau \rightarrow \infty$ ), ese tejido ya no será mineralizado y no permanecerá en el integrando. Por lo tanto, los límites de integración pueden reducirse a los últimos  $t_R$  días, tiempo de residencia del tejido en la matriz ósea.

Analizando la ecuación (4.49) podemos comprobar un hecho evidente: cuanto mayor sea la cantidad de tejido reabsorbido diariamente, menor será la fracción de ceniza. Es decir, un hueso con una intensa actividad de remodelación tiene menor contenido de mineral que un hueso más estático, pues el tejido no tendrá tiempo de mineralizarse antes de ser reabsorbido.

Para simular el cambio diario de cada variable del modelo, se aplica el algoritmo de remodelación, aproximando la integral por una suma con un incremento diario.

$$\Delta V_{min}(t + \Delta t) \approx \sum_{i=0}^{t_R} \bar{V}_f(t, i) [v_m(i) - v_m(i - 1)] \quad (4.51)$$

Con el objetivo de estimar el valor de  $\bar{V}_f(t, i)$ , se asume que el volumen de tejido formado en los días previos se ha distribuido uniformemente en el volumen de hueso. De esta forma, el volumen reabsorbido de un determinado  $\bar{V}_f(t, i)$  es proporcional a  $\bar{V}_f(t, i)/V_b(t)$  y, por supuesto, al volumen reabsorbido,  $\Delta V_r(t)$ . Por lo tanto:

$$\bar{V}_f(t + 1, i + 1) = \bar{V}_f(t, i) - \Delta V_r(t) \frac{\bar{V}_f(t, i)}{V_b(t)} \quad (4.52)$$

El algoritmo empleado para calcular  $\bar{V}_f(t + 1, i + 1)$  se muestra mediante un esquema a continuación.

El tiempo de residencia ( $\equiv t_R$ ) es variable y depende, en este modelo propuesto por Martínez-Reina et al. (2008), tanto de  $\Delta V_r$  como de  $\Delta V_f$ , que deben ser iguales en el estado de equilibrio de remodelación. Para reducir el coste computacional, la cola de la Figura (4.4) se trunca en el día  $i = t_C$  ( $t_C < t_R$ ). Se asume que el volumen de tejido formado al cabo de  $t_C$  días mineraliza instantáneamente llegando al contenido de mineral máximo. Esto es una aproximación, pero si  $t_C$  es lo suficientemente grande, la cantidad de tejido implicada es tan pequeña que el efecto de esta aproximación es despreciable.

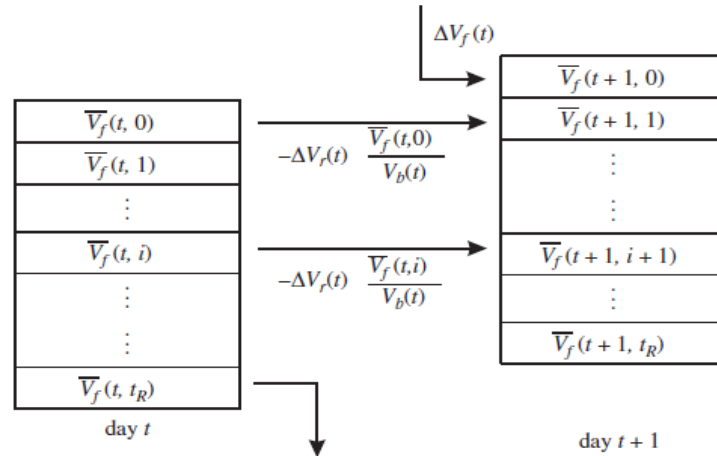


Figura (4.4). Algoritmo empleado para calcular  $\bar{V}_f(t+1, i+1)$ . Se usa una cola (FIFO) con la ley de recurrencia expresada en (4.52). De Martínez-Reina et al. (2008).

### 4.3 INCLUSIÓN DE LAS CÉLULAS TUMORALES

#### 4.3.1 PROCESOS DE COMUNICACIÓN CELULAR

Vamos a estudiar de una forma más detallada el efecto que las células tumorales tiene en la remodelación ósea y a introducirlo en las ecuaciones correspondientes. Algunos parámetros aumentan su expresión (superíndice “+”) y otros la disminuyen (superíndice “-”), debido a la presencia de las células de mieloma.

Ante todo, es necesario definir algunas constantes:

$T_{sat_1} \equiv$  Valor máximo de células tumorales, para  $D_{OB_p}$ .

$T_{sat_2} \equiv$  Valor máximo de células tumorales, para  $A_{OB_a}$ .

$T_{sat_3} \equiv$  Valor máximo de células tumorales, para  $RANKL$ .

$T_{sat_4} \equiv$  Valor máximo de células tumorales, para  $OPG$ .

$T_{sat_5} \equiv$  Valor máximo de células tumorales, para  $k_{res}$ .

$k_1 \equiv$  Constantes necesarias para la estabilidad, debido al crecimiento exponencial, para  $D_{OB_p}$ .

$k_2 \equiv$  Constantes necesarias para la estabilidad, debido al crecimiento exponencial, para  $A_{OB_a}$ .

$k_3 \equiv$  Constantes necesarias para la estabilidad, debido al crecimiento exponencial, para  $RANKL$ .

$k_4 \equiv$  Constantes necesarias para la estabilidad, debido al crecimiento exponencial, para  $OPG$ .

$k_5 \equiv$  Constantes necesarias para la estabilidad, debido al crecimiento exponencial, para  $k_{res}$ .

Basándonos en el artículo de Heider et al. (2005), las células de mieloma:

- **Secretan factores inhibidores de osteoblastos e inhiben la diferenciación de OBp.**

La idea es que las representaciones gráficas se establezcan a un valor constante al alcanzar un tope máximo de células de mieloma, “ $T_{sat}$ ”. Nos basamos en el modelo de Pivonka et al. (2008), página 254:

$$P_{A,e}(t) = \beta_A \cdot \pi_{\text{act/rep}} \left(1 - \frac{A}{A_{\text{max}}}\right)$$

Matemáticamente:

$$D_{OB_p}^- = \begin{cases} D_{OB_p} \left(1 - k_1 \frac{T}{T_{sat_1}}\right) & \text{si } 0 \leq T \leq T_{sat_1} \\ D_{OB_p} (1 - k_1) & \text{si } T \geq T_{sat_1} \end{cases} \quad (4.53)$$

Gráficamente, la idea para esta función decreciente es la siguiente:

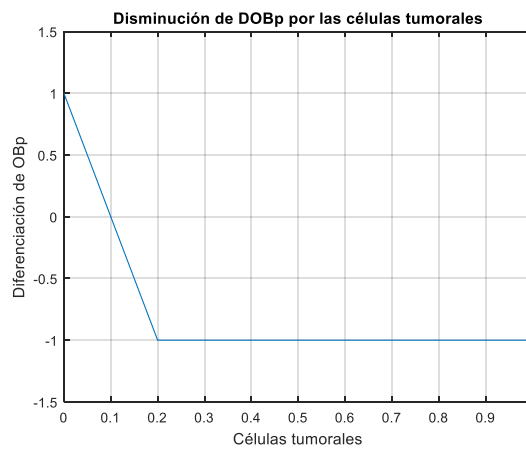


Figura (4.5). Ejemplo de función decreciente.

En esta gráfica anterior, partimos de un valor nominal de diferenciación de osteoblastos precursores, “ $D_{OB_p}$ ”. Conforme aumentan las células tumorales “ $T$ ”, se va produciendo una disminución de dicha diferenciación hasta que  $T = T_{sat_1} = 0.2$ . A partir de ahí, la gráfica se establece a un valor constante. Con esto, tratamos de simular la menor diferenciación de OBp a OBa por la presencia del tumor.

- **Inducen la apoptosis en osteoblastos.**

Matemáticamente:

$$A_{OB_a}^+ = \begin{cases} A_{OB_a} \left(1 + k_2 \frac{T}{T_{sat_2}}\right) & \text{si } 0 \leq T \leq T_{sat_2} \\ A_{OB_a} (1 + k_2) & \text{si } T \geq T_{sat_2} \end{cases} \quad (4.54)$$

Ahora, veamos un ejemplo de función creciente:

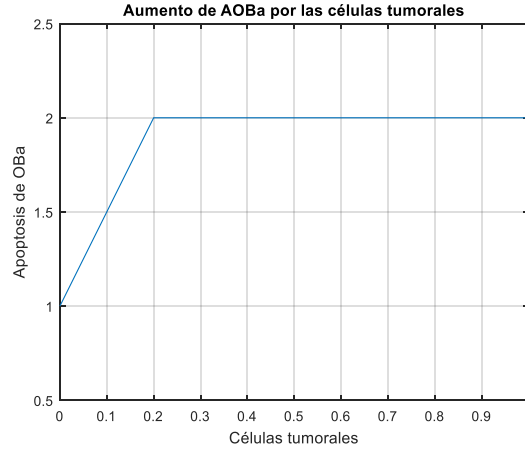


Figura (4.6). Ejemplo de función creciente.

A diferencia del caso anterior, en este punto tenemos una función creciente. Aquí partimos de un valor nominal de apoptosis de osteoblastos activos, “ $A_{OBa}$ ”. Al aumentar las células tumorales “ $T$ ”, se va produciendo un aumento de dicha apoptosis hasta que  $T = T_{sat_2} = 0,2$ . A partir de ahí, la gráfica se establece a un valor constante. Así, tratamos de simular la mayor apoptosis de OBa por la presencia tumoral.

- **Aumentan la expresión de RANKL.**

Matemáticamente:

$$RANKL^+ = \begin{cases} RANKL \left( 1 + k_3 \frac{T}{T_{sat_3}} \right) & \text{si } 0 \leq T \leq T_{sat_3} \\ RANKL(1 + k_3) & \text{si } T \geq T_{sat_3} \end{cases} \quad (4.55)$$

- **Disminuyen la de OPG dentro del microambiente de la médula ósea.**

Matemáticamente:

$$OPG^- = \begin{cases} OPG \left( 1 - k_4 \frac{T}{T_{sat_4}} \right) & \text{si } 0 \leq T \leq T_{sat_4} \\ OPG(1 - k_4) & \text{si } T \geq T_{sat_4} \end{cases} \quad (4.56)$$

- **Además, producen quimiocinas (de la familia de las citoquinas) que incrementan la actividad de los osteoclastos.**

Matemáticamente:

$$k_{res}^+ = \begin{cases} k_{res} \left( 1 + k_5 \frac{T}{T_{sat_5}} \right) & \text{si } 0 \leq T \leq T_{sat_5} \\ k_{res}(1 + k_5) & \text{si } T \geq T_{sat_5} \end{cases} \quad (4.57)$$

- **La destrucción ósea libera varias citoquinas, las cuales promueven el crecimiento de las células de mieloma.**

#### 4.4 SISTEMA DE ECUACIONES DIFERENCIALES

Para completar nuestro sistema de ecuaciones diferenciales, es necesario añadir una ecuación que nos muestre la evolución temporal de las células tumorales. Para ello, usaremos la (4.6) del modelo de Koenders y Saso. Sin embargo, hay que introducir algunas modificaciones, puesto que:

- La unidad para la concentración de las poblaciones celulares en Pivonka et al. (2013) es el Picomolar (pM).
- La unidad para la concentración de las poblaciones celulares en Koenders y Saso (2016) es  $\frac{n^\circ \text{ células}}{BMU}$ .

Y las ecuaciones tienen que estar en las mismas unidades.

Por ello, recordemos algunos conceptos:

- Número de Avogadro  $\equiv NA = 6,02214 \cdot 10^{23}$  partículas (átomos, moléculas, electrones, iones, etc.).
- Molaridad  $\equiv M = \frac{n}{V}$  (cantidad de soluto por litro de disolución).

$$\begin{aligned} 1 \text{ pM} &= 1 \text{ pico} \frac{\text{mol}}{l} = \frac{6,02214 \cdot 10^{23} \cdot 10^{-12} \text{ partículas}}{l} * \frac{1 l}{1 \text{ dm}^3} * \frac{1 \text{ dm}^3}{10^6 \text{ mm}^3} = \\ &= 6,02214 \cdot 10^5 \frac{\text{partículas}}{\text{mm}^3} \end{aligned}$$

- Datos necesarios:
  - De acuerdo con Peterson and Riggs (2010), el volumen de hueso en un cuerpo humano es de 46,4 l.
  - Según Parfitt (1994) y Martin et al. (1998), hay un total de  $1,7 \cdot 10^6$  BMUs en el esqueleto de un adulto.

De este modo, la densidad de BMUs ( $\equiv \rho_{BMU}$ ) se calcula de la siguiente manera:

$$\rho_{BMU} = \frac{1,7 \cdot 10^6 \text{ BMUs}}{46,4 l} * \frac{1 l}{1 \text{ dm}^3} * \frac{1 \text{ dm}^3}{10^6 \text{ mm}^3} = 0,0366 \frac{BMU}{\text{mm}^3}$$

- Empecemos con el análisis dimensional:

$$\text{Unidades de Koenders y Saso: } [T'] = \frac{n^\circ \text{ células tumorales}}{BMU}$$

Por otra parte, definamos:

$$\tilde{T} = T' * \rho_{BMU}$$

De tal forma que:

$$[\tilde{T}] = \frac{n^{\circ} \text{ células tumorales}}{mm^3}$$

Para obtener unidades de Picomolar, tenemos que:

$$T = \frac{\tilde{T}}{6,02214 * 10^5} \rightarrow [T] = pM$$

Así, de esta manera:

$$T' = T * \frac{6,02214 * 10^5}{\rho_{BMU}} = \frac{T}{k}$$

Donde:

$$k = 6,0839 * 10^{-8}$$

Llegados a este punto, toca introducir estas relaciones en nuestra ecuación de la evolución temporal de las células tumorales, la (4.57):

$$\frac{dT'}{dt} = P_T OC'_a{}^{g_{TC}} T'^{g_{TT}} - A_T T'$$

Nota: aquí hemos representado las poblaciones celulares de la ecuación con la tilde “ ‘ ” para indicar que se encuentra en otras unidades.

Y, finalmente, pasemos de  $(\frac{n^{\circ} \text{ células tumorales}}{BMU})$  a pM mediante las relaciones anteriores:

$$\frac{1}{k} \frac{dT}{dt} = P_T \frac{OC_a{}^{g_{TC}} T^{g_{TT}}}{k^{g_{TC}+g_{TT}}} - A_T \frac{T}{k}$$

$$\frac{dT}{dt} = P_T OC_a{}^{g_{TC}} T^{g_{TT}} k^{1-g_{TC}-g_{TT}} - A_T T \quad (4.58)$$

Con todo lo anterior, ya tenemos nuestro sistema de ecuaciones diferenciales para simular la remodelación ósea en presencia de la enfermedad neoplásica del Mieloma Múltiple.



$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}OB_p = & \left\{g_{OB_u}(S_V)D_{OB_u}\pi_{act,OB_u}^{TGF\beta}\right\}OB_u + \left\{P_{OB_p}\Pi_{act,OB_p}^{\Psi_{bm}}\right\}OB_p \\ & - \left\{g_{OB_p}(S_V)D_{OB_p}\pi_{rep,OB_p}^{TGF\beta}\right\}OB_p \end{aligned} \quad (4.59)$$

$$\frac{d}{dt}OB_a = \left\{g_{OB_p}(S_V)D_{OB_p}\pi_{rep,OB_p}^{TGF\beta}\right\}OB_p - A_{OB_a}^+OB_a \quad (4.60)$$

$$\frac{d}{dt}OC_p = \left\{g_{OC_u}(S_V)D_{OC_u}\pi_{act,OC_u}^{MCSF}\pi_{act,OC_u}^{RANKL}\right\}OC_u - \left\{g_{OC_p}(S_V)D_{OC_p}\pi_{act,OC_p}^{RANKL}\right\}OC_p \quad (4.30)$$

$$\frac{d}{dt}OC_a = \left\{g_{OC_p}(S_V)D_{OC_p}\pi_{act,OC_p}^{RANKL}\right\}OC_p - \left\{A_{OC_a}\pi_{act,OC_a}^{TGF\beta}\right\}OC_a \quad (4.31)$$

$$\frac{dT}{dt} = P_T OC_a^{g_{TC}} T^{g_{TT}} k^{1-g_{TC}-g_{TT}} - A_T T \quad (4.58)$$



## 5.RESULTADOS

Ahora, es el turno de llevar el sistema de ecuaciones diferenciales obtenido en el apartado anterior a programas computacionales para obtener así las representaciones gráficas y las conclusiones que se desprenden de ellas. Analizaremos las siguientes variables: Osteoblastos Activos, Osteoclastos Activos, Porosidad y Células TumORAles.

### 5.1 PUNTO DE PARTIDA. EQUILIBRIO DE REMODELACIÓN

Antes de comenzar con las simulaciones, es necesario tener un punto de partida, en el que tengamos un equilibrio de remodelación y, a partir de ahí, comenzar con los cálculos.

Del programa “symbolicPivonka8e” obtenemos la tensión para la que se obtiene el equilibrio de remodelación, que en este caso es de 38 MPa.

Ese valor, lo llevamos a “symbolicPivonka8b” y, en este programa, tenemos que ajustar los parámetros  $k_{TGF-\beta}$  hasta obtener una porosidad constante, del orden de 0,05; para la que se considera que estamos en equilibrio de remodelación. Solo se permiten variaciones en la porosidad del 1%, es decir, si se encuentra en el rango  $[0,0495; 0,0505]$ , se considera que permanece constante.

Vamos probando y obtenemos:

Tabla (5.1). Ajuste de los parámetros  $k_i^{TGF\beta}$ .

$k_{OB_u}^{TGF\beta}$	$5,63 \cdot 10^{-4} \cdot 0,0031 \text{ pM}$
$k_{OB_p}^{TGF\beta}$	$1,89 \cdot 10^{-3} \cdot 0,0031 \text{ pM}$
$k_{OC_a}^{TGF\beta}$	$5,63 \cdot 10^{-4} \cdot 0,0031 \text{ pM}$

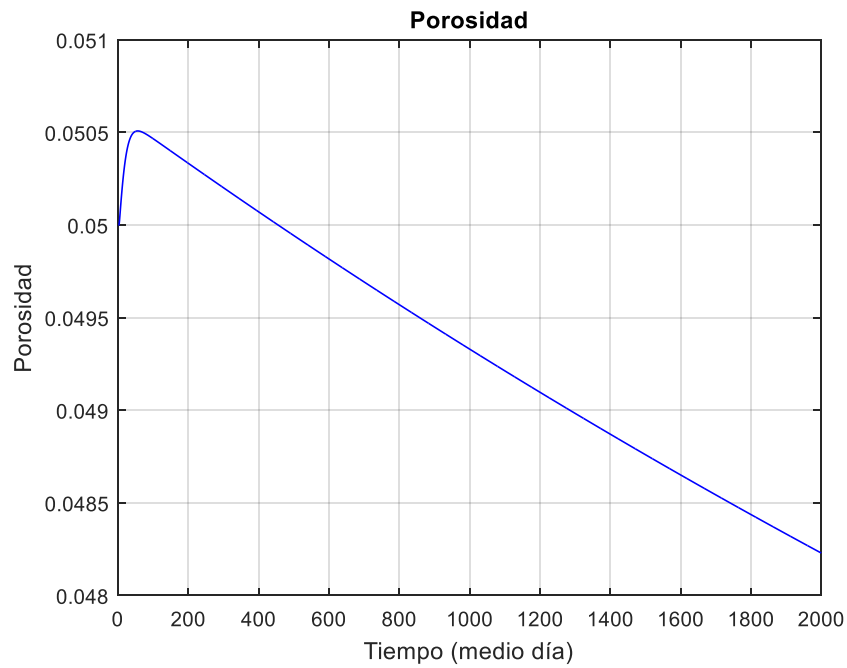


Figura (5.1). La porosidad disminuye, no se asume constante.

En este intento, la porosidad decrece con el tiempo y se escapa fuera del rango  $[0,0495; 0,0505]$ .

Probemos con otros valores:

Tabla (5.2). Ajuste de los parámetros  $k_i^{TGF\beta}$ .

$k_{OB_u}^{TGF\beta}$	$5,63 \cdot 10^{-4} \cdot 0,00321 \text{ pM}$
$k_{OB_p}^{TGF\beta}$	$1,89 \cdot 10^{-3} \cdot 0,00321 \text{ pM}$
$k_{OC_a}^{TGF\beta}$	$5,63 \cdot 10^{-4} \cdot 0,00321 \text{ pM}$

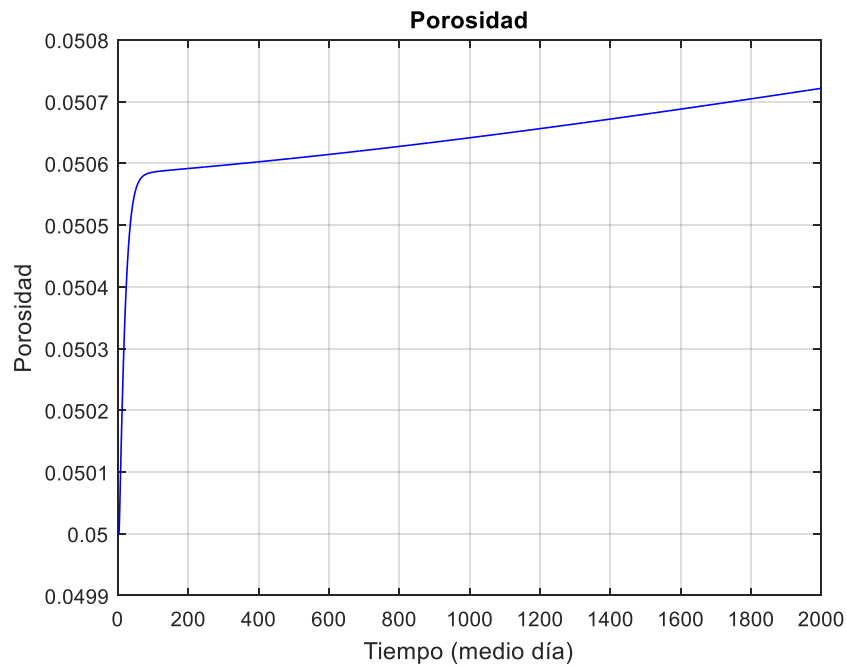


Figura (5.2). La porosidad aumenta, no se asume constante.

Con estos valores, la porosidad aumenta con el tiempo y no pertenece al rango  $[0,0495; 0,0505]$ .

Por lo tanto, el valor que buscamos debe estar entre estos dos casos anteriores.

Tabla (5.3). Ajuste de los parámetros  $k_i^{TGF\beta}$ .

$k_{OB_u}^{TGF\beta}$	$5,63 \cdot 10^{-4} \cdot 0,0032 \text{ pM}$
$k_{OB_p}^{TGF\beta}$	$1,89 \cdot 10^{-3} \cdot 0,0032 \text{ pM}$
$k_{OC_a}^{TGF\beta}$	$5,63 \cdot 10^{-4} \cdot 0,0032 \text{ pM}$

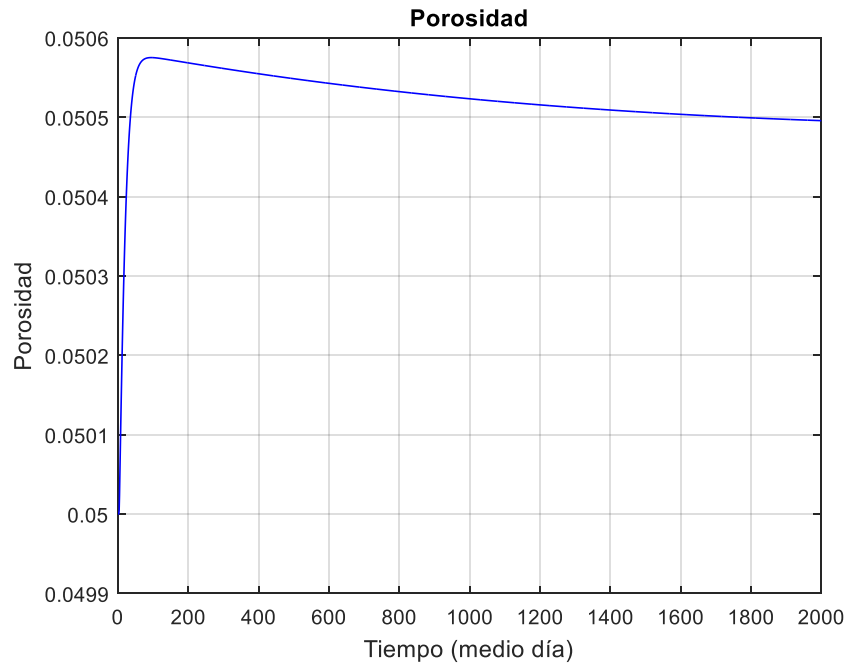


Figura (5.3). La porosidad es constante.

En este caso, la porosidad con el tiempo se va haciendo constante. Por este motivo, nos quedamos con esos valores de los parámetros  $k_{TGF-\beta}$  corregidos. Este es nuestro punto de partida.

## 5.2 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LOS PARÁMETROS TUMORALES

A continuación, se presentan las gráficas que muestran la evolución de las poblaciones celulares, y de la porosidad en el tiempo, como consecuencia de la adición del daño, la mineralización y las células tumorales a las ecuaciones del modelo de Pivonka et al. (2013). Las de la izquierda corresponden a “symbolicPivonka9b” y las de la derecha a “symbolicPivonka9e”. Además, comparamos dichos modelos con sus correspondientes estados sanos de remodelación ósea, es decir, con “symbolicPivonka8b” y “symbolicPivonka8e”, respectivamente. Partimos de unos valores nominales, vamos variando parámetros y finalmente, analizamos las conclusiones que de ahí se desprenden.

Los valores nominales son los siguientes:

Tabla (5.4). Valores nominales de los parámetros tumorales.

Valores nominales	
$T_0$	$10^{-5}$ pM
gtc	0,5
gtt	0,5
$k_i$	0,99
$Tsat_i$	$10^{-2}$ pM

Antes de empezar con las representaciones, hay que tener en cuenta que se parte de un estado inicial de equilibrio de remodelación ósea y en las gráficas se muestra la evolución de las poblaciones celulares y de la porosidad con respecto a dicho estado.

### 5.2.1 INFLUENCIA DEL NÚMERO INICIAL DE CÉLULAS TUMORALES

Para  $g_{tc}=g_{tt}=0,5$ ;  $k_i=0,99$  y  $T_{sat_i}=10^{-2}$

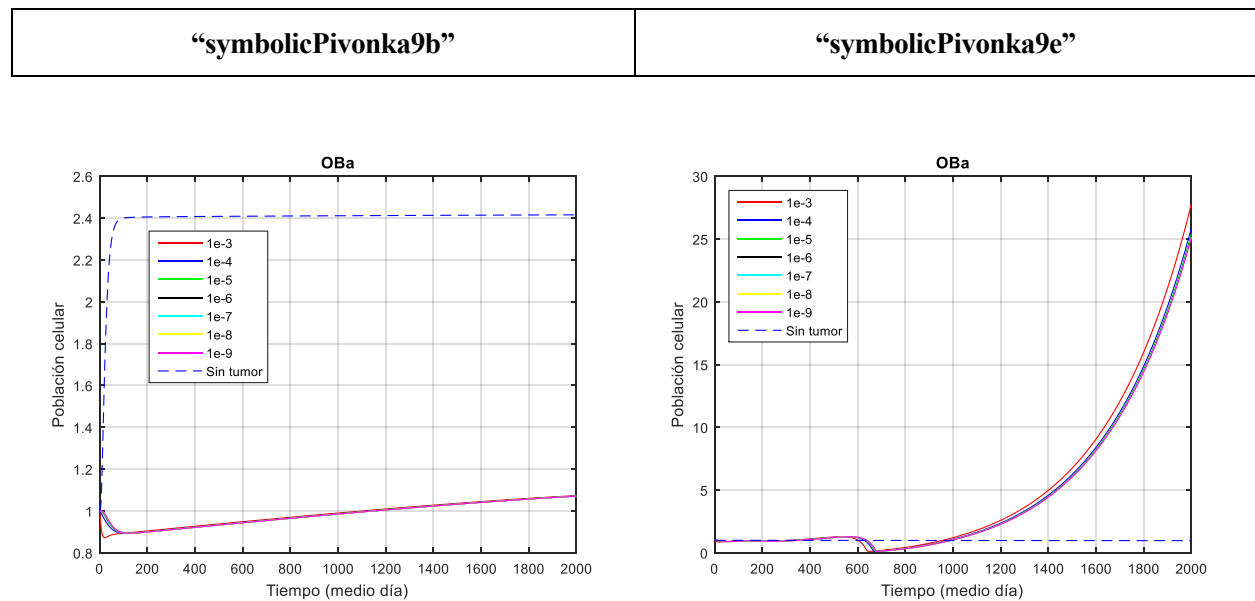


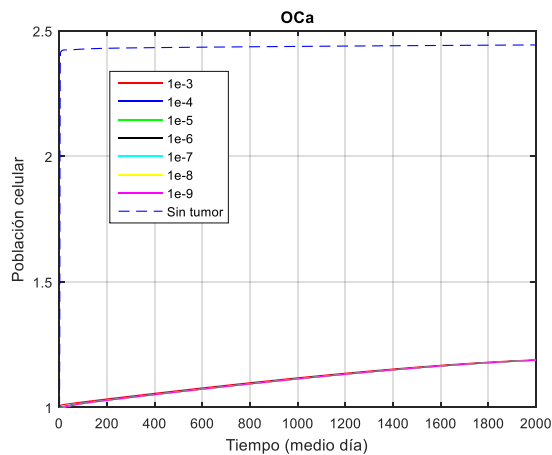
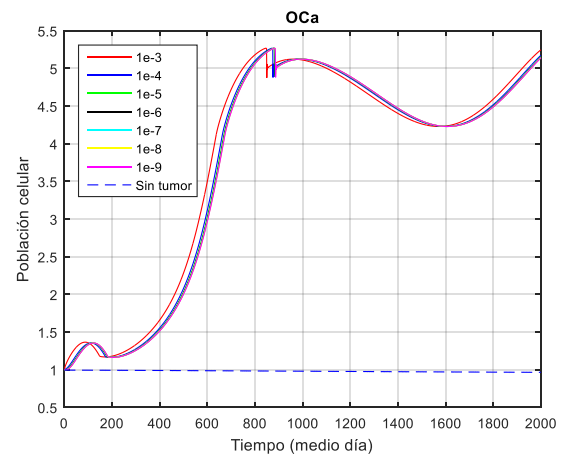
Figura (5.4). OBa para diferentes  $T_0$ .

Figura (5.5). OBa para diferentes  $T_0$ .

En “symbolicPivonka9b”, la población de OBa es menor que sin la presencia de las células de mieloma. Con la enfermedad ósea del Mieloma Múltiple, se produce una menor diferenciación de OBp a OBa y más apoptosis de OBa. Además, al aumentar  $k_{res}$  y, por lo tanto, el  $TGF - \beta$ , se produce también menos diferenciación de OBp a OBa. Luego, parece un resultado coherente.

En “symbolicPivonka9e”, el modelo con el tiempo muestra una crecida importante de OBa. Sin sentido fisiológico.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

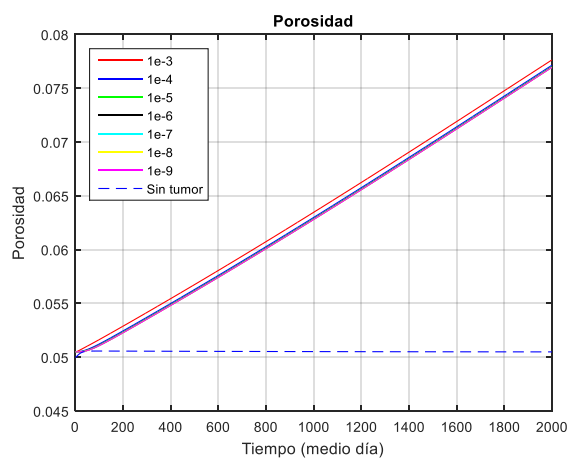
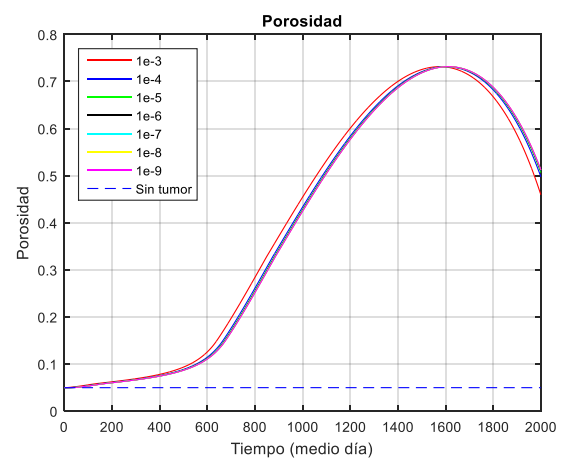
Figura (5.6). OCa para diferentes  $T_0$ .Figura (5.7). OCa para diferentes  $T_0$ .

En “symbolicPivonka9b”, con la presencia del tumor, la población de OCa es menor que sin ella. Puede ser debido a que al aumentar “ $k_{res}$ ” aumenta el  $TGF - \beta$  y consecuentemente, hay más apoptosis de OCa.

En “symbolicPivonka9e”, la población de OCa es mayor que en el estado sin Mieloma Múltiple. Con la presencia de las células tumorales, al aumentar la expresión de RANKL y disminuir la de OPG se produce más diferenciación de OCp a OCa.

Nota: RANKL tiene más influencia en “9e” que en “9b” (ver informe correspondiente). Por lo tanto, la población de OCa es mayor en “9e” que en “9b”, ya que debido al RANKL hay más diferenciación de OCp a OCa.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

Figura (5.8). Porosidad para diferentes  $T_0$ .Figura (5.9). Porosidad para diferentes  $T_0$ .

En “symbolicPivonka9b”, la porosidad aumenta como consecuencia del aumento de la reabsorción ósea y la disminución de OBa.



En “symbolicPivonka9e”, en este caso, aumenta bastante más, ya que la población de OCa es mayor en “9e” que en “9b”.

Nota: la porosidad del hueso cortical se encuentra dentro del rango  $[0,05; 0,15]$  y la del trabecular en  $[0,65; 0,85]$ . Los valores máximos de las gráficas no exceden dichos intervalos.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

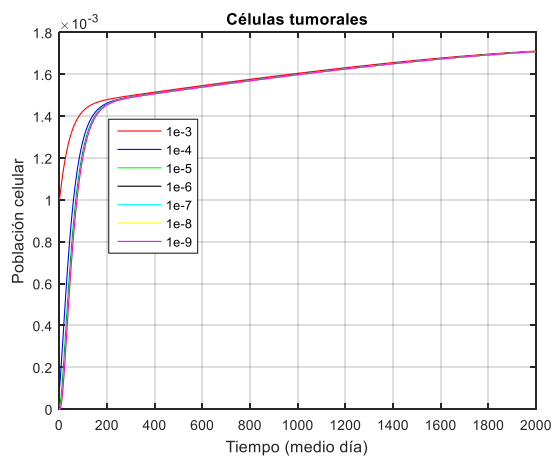


Figura (5.10). T para diferentes  $T_0$ .

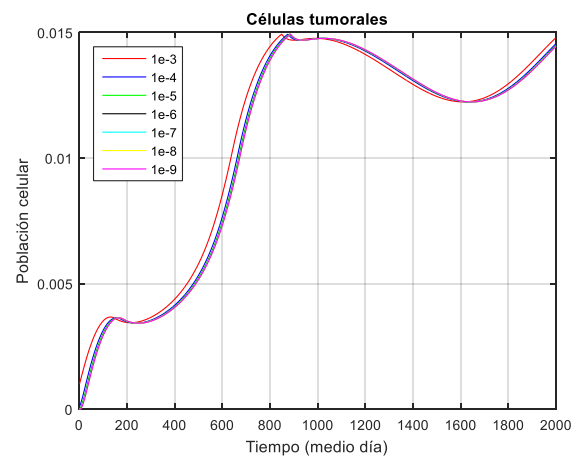


Figura (5.11). T para diferentes  $T_0$ .

En “symbolicPivonka9b”, con el tiempo va creciendo hasta llegar a un valor de  $10^{-3}$ .

En “symbolicPivonka9e”, muestra un valor muy alto de células de mieloma con el tiempo, del orden de  $10^{-2}$ .

Nota: teniendo en cuenta que el orden de las poblaciones celulares, en el estado sano, está entre  $10^{-4}$  y  $10^{-5}$  pM, los valores obtenidos para las células tumorales son elevados.

Una conclusión importante que se desprende de las gráficas anteriores es que la evolución de las poblaciones celulares y de la porosidad no depende del número inicial de células oncogénicas, es decir, de  $T_0$ .

## 5.2.2 VARIACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE COMUNICACIÓN CELULAR

**Para  $k_i=0,99$  y  $T_{sat_i}=10^{-2}$**

En este apartado, vamos a analizar la evolución de osteoblastos y osteoclastos activos, de la porosidad y de las células tumorales para diferentes valores de los parámetros autocrino y paracrino. Además, los compararemos con el estado de remodelación ósea sana. Como simplificación, las representaciones se muestran solo para  $T_0=1 \cdot 10^{-5}$ , ya que en el apartado anterior entendimos que el valor inicial de las células tumorales tiene muy poca influencia. Para ello:

\*Línea roja:  $gtc \in [0,2; 0,4; 0,5; 0,6 \text{ y } 0,8]$ ;  $gtt = 0,5$ ;  $k_i = 0,99$  y  $T_{sat_i} = 10^{-2}$ .

\*Línea azul:  $gtt \in [0,2; 0,4; 0,5; 0,6 \text{ y } 0,8]$ ;  $gtc = 0,5$ ;  $k_i = 0,99$  y  $T_{sat_i} = 10^{-2}$ .

\*Línea azul de trazo: estado de remodelación ósea sana. Sin tumor.

### 5.2.2.1 EFECTO EN OBa

"symbolicPivonka9b"	"symbolicPivonka9e"
---------------------	---------------------

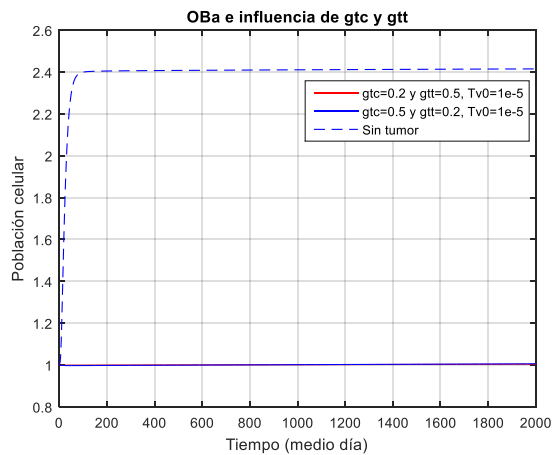


Figura (5.12). OBa para diferentes gtc y gtt.

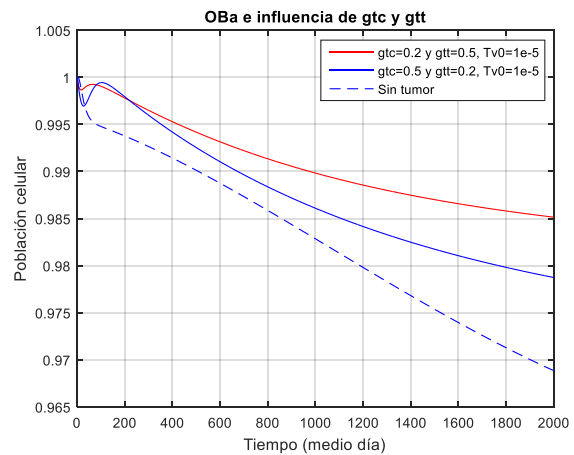


Figura (5.13). OBa para diferentes gtc y gtt.

En "symbolicPivonka9b", no hay diferencia entre las líneas roja y azul, pero debido a la comunicación celular de las células tumorales, la población de OBa es menor que en el estado sin tumor, hecho característico de la enfermedad.

Por otro lado, en "symbolicPivonka9e", las distintas líneas son muy parecidas. Poca influencia de los parámetros autocrino y paracrino con respecto al estado sano.

"symbolicPivonka9b"	"symbolicPivonka9e"
---------------------	---------------------

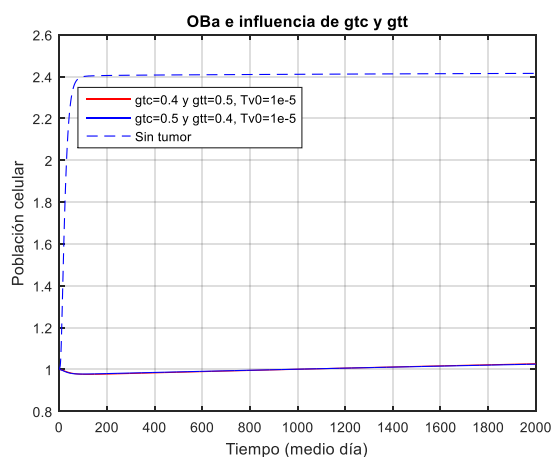


Figura (5.14). OBa para diferentes gtc y gtt.

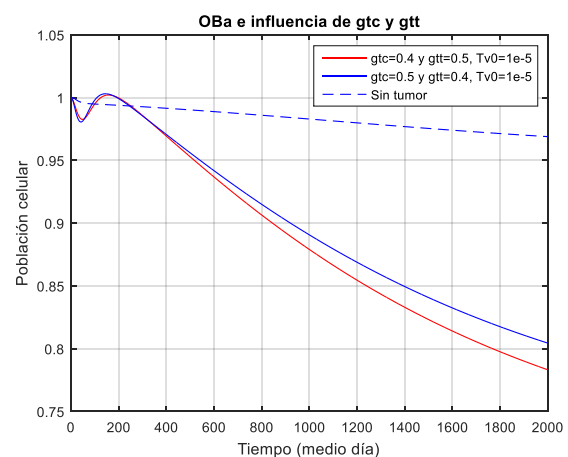


Figura (5.15). OBa para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, la representación es similar a la anterior.

En “symbolicPivonka9e”, ya se nota más la influencia de dichos parámetros, puesto que la población de OBa es menor que en el estado sano. Más efecto del tumor.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

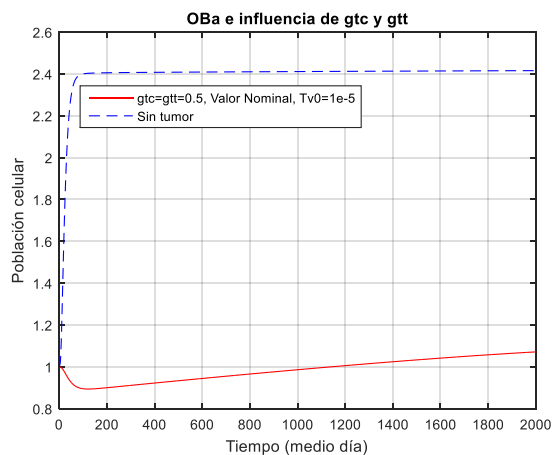


Figura (5.16). OBa para diferentes gtc y gtt.

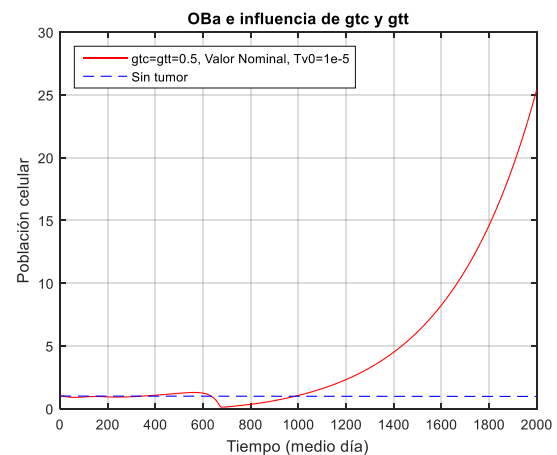


Figura (5.17). OBa para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, con el tiempo, hay una crecida de la población de OBa, aunque sigue siendo menor que en el caso sin tumor. Se puede justificar como que el organismo responde con más formación ósea debido a la mayor resorción por la presencia tumoral.

En “symbolicPivonka9e”, el modelo con el tiempo muestra una crecida importante de OBa. Si recordamos la Figura (), ante el aumento de OCa, el sistema responde con más OBa, ya que se trata de buscar el balance entre resorción y formación incluso con la presencia tumoral.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

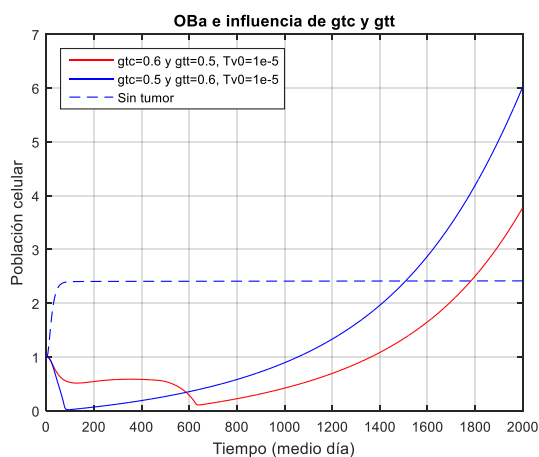


Figura (5.18). OBa para diferentes gtc y gtt.

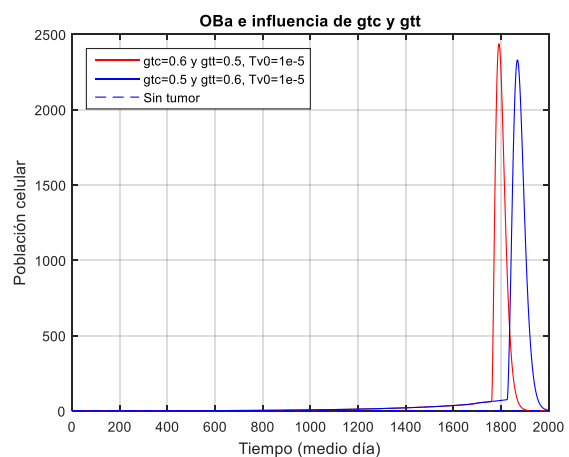


Figura (5.19). OBa para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, con el tiempo, la población con la presencia del tumor se vuelve mayor que sin la presencia del mismo. Ante la mayor resorción por la presencia tumoral, el sistema responde con más formación, para que siga habiendo balance entre resorción y formación.

En “symbolicPivonka9e”, el sistema no muestra sentido fisiológico.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

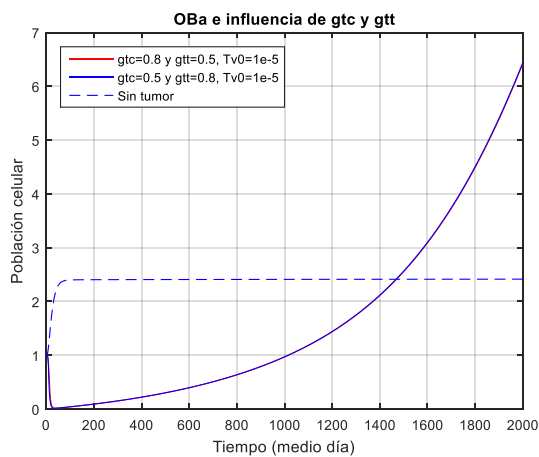


Figura (5.20). OBA para diferentes gtc y gtt.

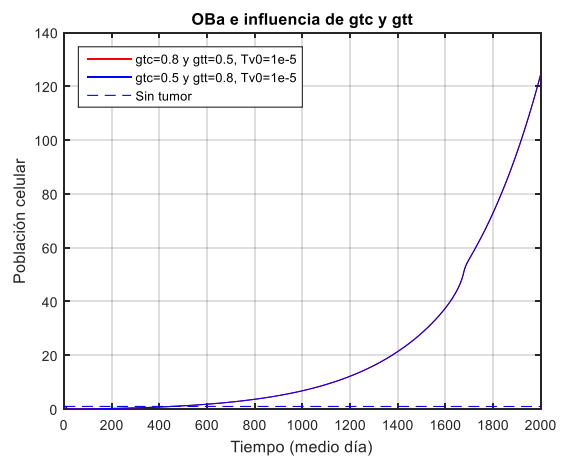


Figura (5.21). OBA para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, se obtiene una evolución parecida al caso anterior.

En “symbolicPivonka9e”, el sistema se vuelve inestable.

### 5.2.2.2 EFECTO EN OCa

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

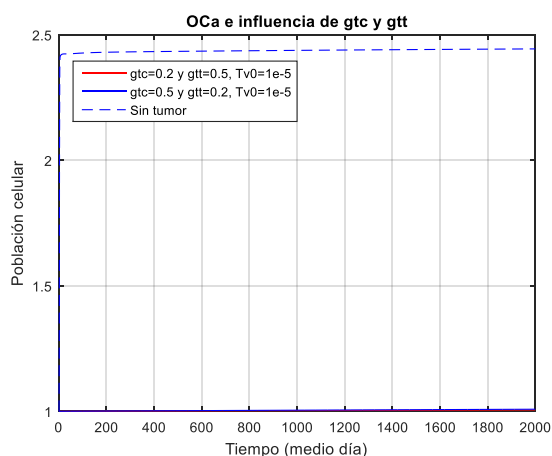


Figura (5.22). OCa para diferentes gtc y gtt.

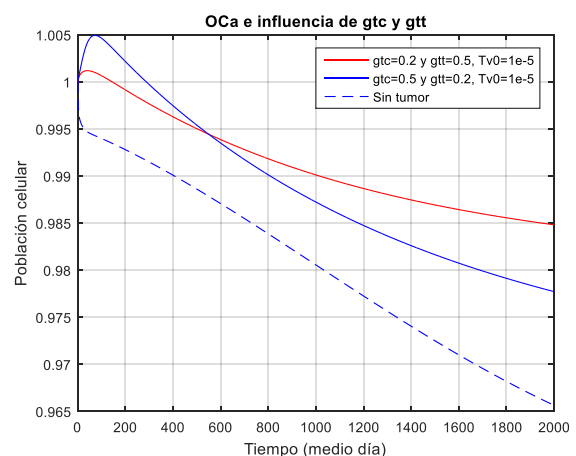


Figura (5.23). OCa para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, con tumor, la población es menor que sin él. No tiene sentido fisiológico, puesto que debería ser, al contrario: más población de OCa por la presencia tumoral. Poco efecto de las células de mieloma.

En “symbolicPivonka9e”, hay poca influencia de los parámetros con respecto al estado sin tumor.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

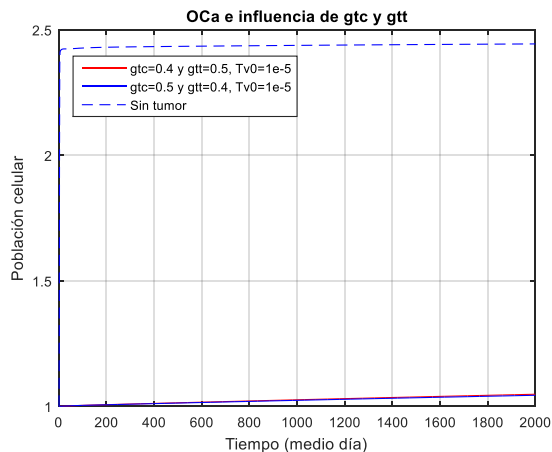


Figura (5.24). OCa para diferentes gtc y gtt.

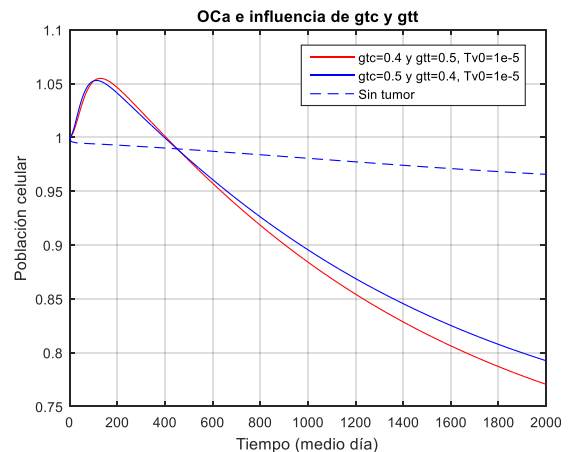


Figura (5.25). OCa para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, tenemos un caso parecido al anterior.

En “symbolicPivonka9e”, con el tiempo, la población de OCa se hace menor incluso que en “9b”. Se aumenta mucho la apoptosis de OCa, por el efecto del  $TGF - \beta$ .

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

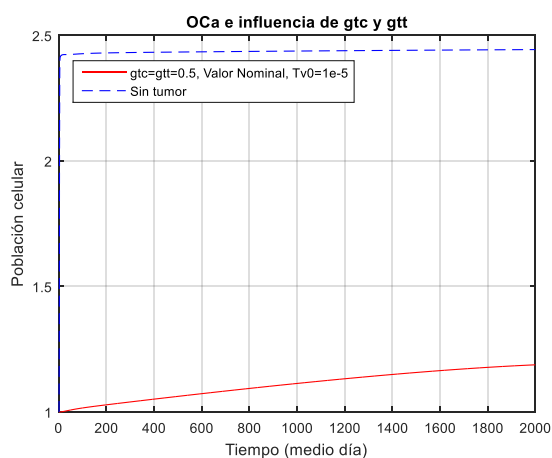


Figura (5.26). OCa para diferentes gtc y gtt.

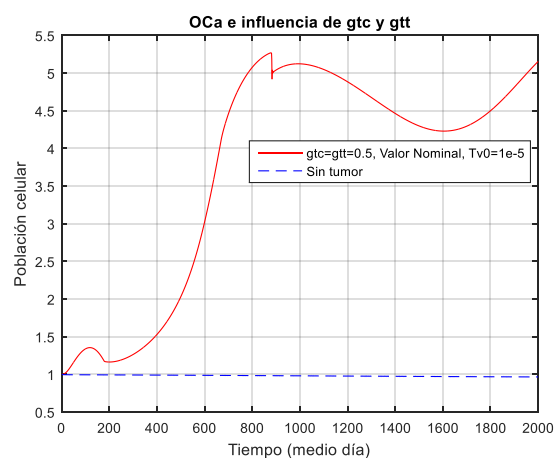


Figura (5.27). OCa para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, mayor que en casos anteriores, pero menor aún que en el caso sano.

En “symbolicPivonka9e”, la población es mayor que en el caso sano. Se va notando más el efecto de las células tumorales.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

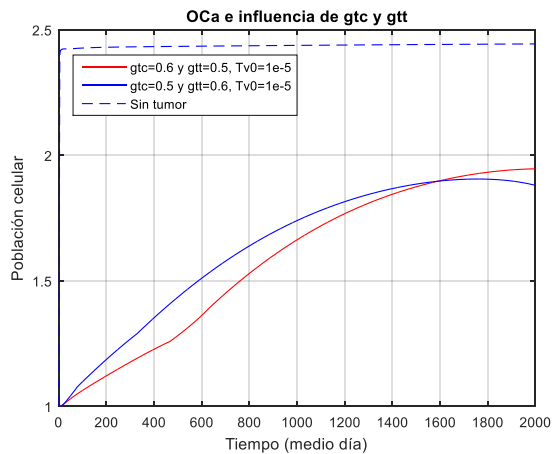


Figura (5.28). OCa para diferentes gtc y gtt.

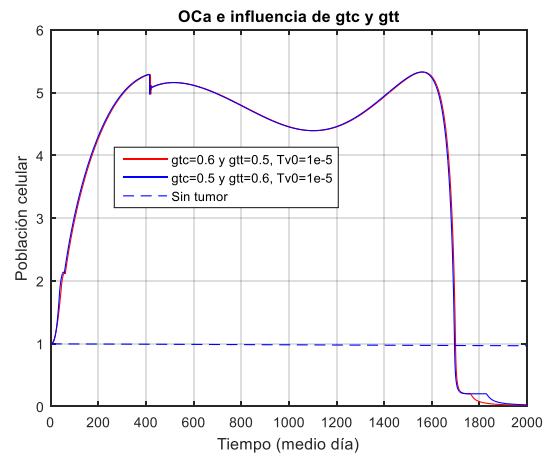


Figura (5.29). OCa para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, mayor que en casos anteriores, pero menor aún que en el caso sano. Conforme van aumentando los parámetros de comunicación celular, se va notando más el efecto de las células tumorales.

En “symbolicPivonka9e”, se produce una caída final en la población de OCa. Puede que el sistema se haya saturado o que el  $TGF - \beta$  haya tenido mucha influencia.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

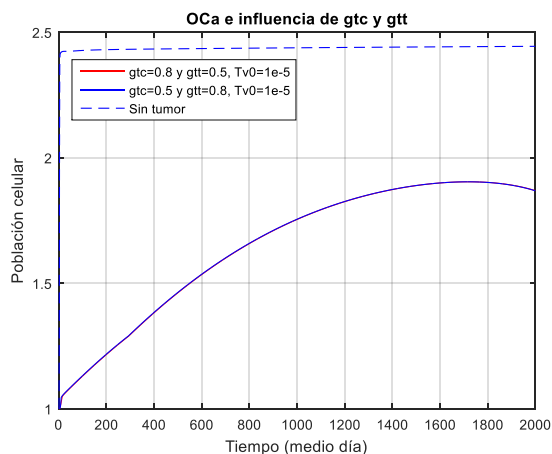


Figura (5.30). OCa para diferentes gtc y gtt.

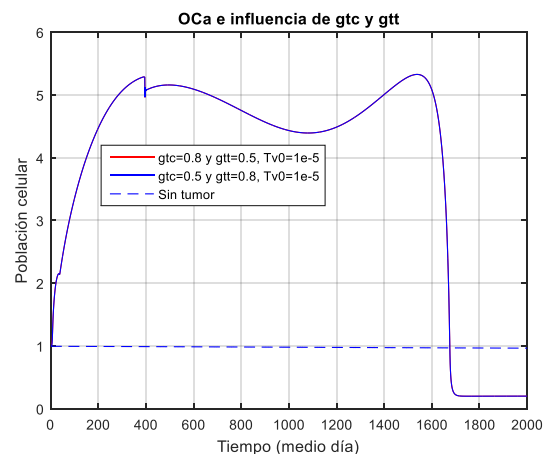


Figura (5.31). OCa para diferentes gtc y gtt.

En este caso, hay poca variación con respecto al anterior.

### 5.2.2.3 EVOLUCIÓN DE LA POROSIDAD

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

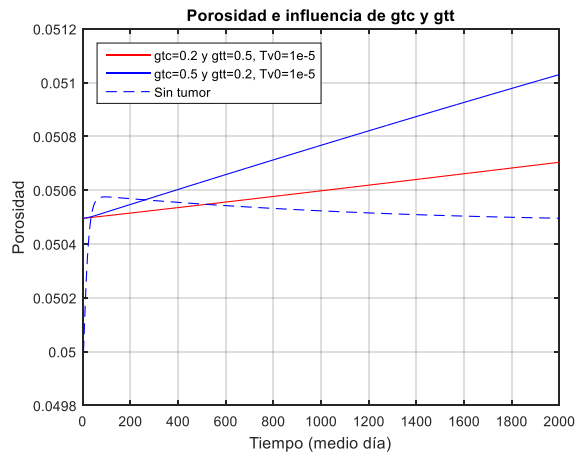


Figura (5.32). Porosidad para diferentes gtc y gtt.

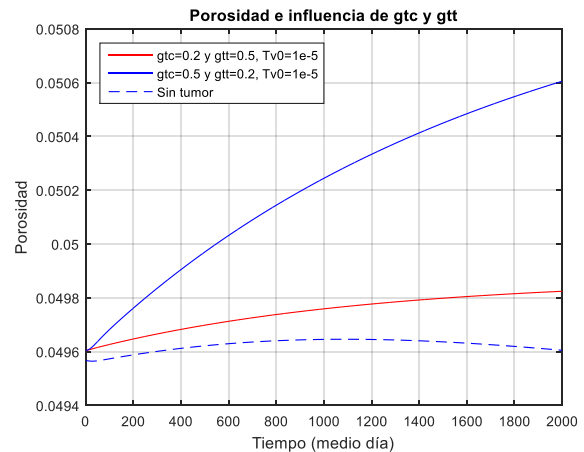


Figura (5.33). Porosidad para diferentes gtc y gtt.

En ambos casos, la porosidad no difiere mucho del estado de equilibrio de remodelación, por lo que podemos concluir que hay poco efecto de las células tumorales.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

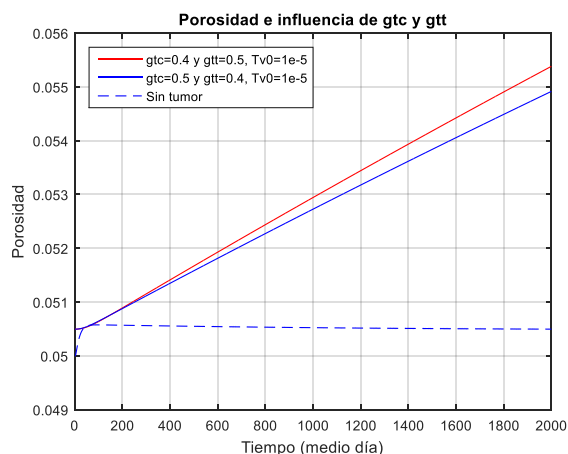


Figura (5.34). Porosidad para diferentes gtc y gtt.

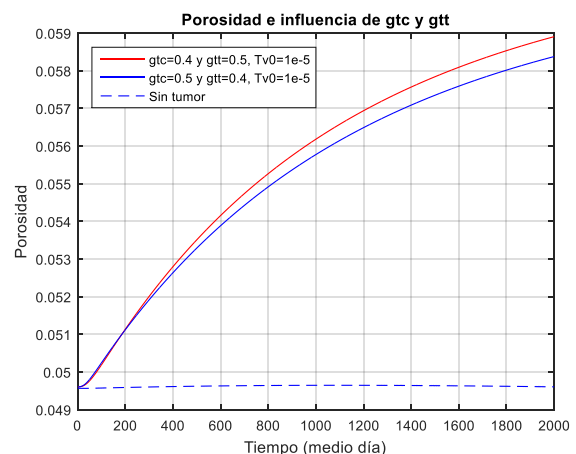


Figura (5.35). Porosidad para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, con la presencia del tumor, se va apreciando un leve crecimiento de la porosidad, justificado por el aumento de  $k_{res}$ , la menor diferenciación de OBp a OBa y la mayor diferenciación de OCp a OCa por el aumento de la expresión de RANKL y la disminución de la de OPG, hechos que se traducen en menor formación y mayor resorción ósea.

“symbolicPivonka9e” es análogo a “9b”.

“symbolicPivonka9b”

“symbolicPivonka9e”

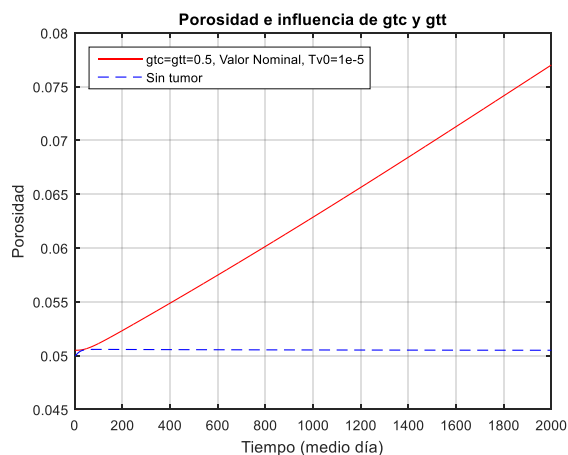


Figura (5.36). Porosidad para diferentes gtc y gtt.

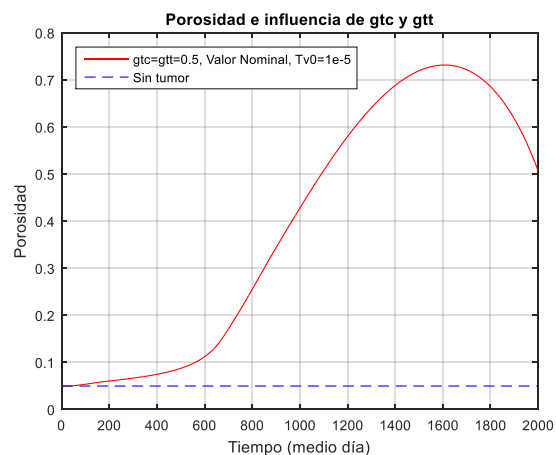


Figura (5.37). Porosidad para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, la porosidad aumenta como consecuencia del aumento de la reabsorción ósea.

En “symbolicPivonka9e”, en este caso, aumenta bastante más.

Nota: la porosidad del hueso cortical se encuentra dentro del rango  $[0,05; 0,15]$  y la del trabecular en  $[0,65; 0,85]$ . Los valores máximos de las gráficas no exceden dichos intervalos.

“symbolicPivonka9b”

“symbolicPivonka9e”

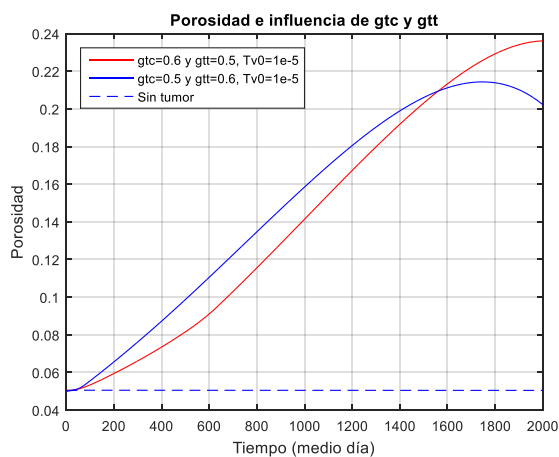


Figura (5.38). Porosidad para diferentes gtc y gtt.

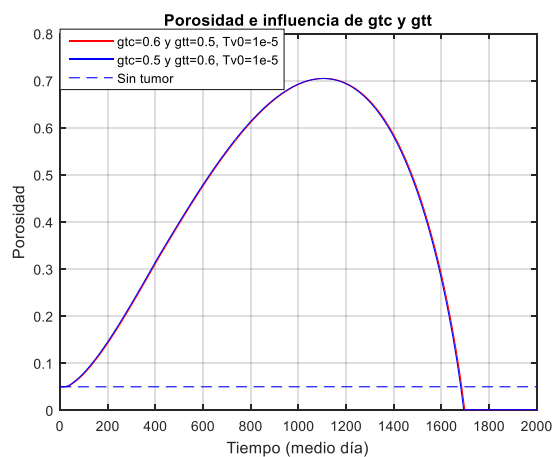


Figura (5.39). Porosidad para diferentes gtc y gtt.



<b>“symbolicPivonka9b”</b>	<b>“symbolicPivonka9e”</b>
----------------------------	----------------------------

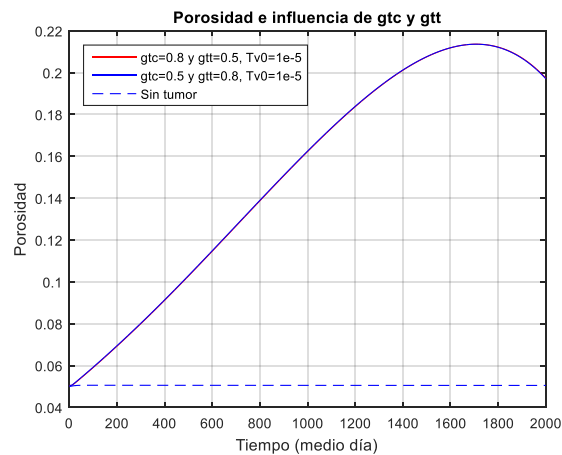


Figura (5.40). Porosidad para diferentes gtc y gtt.

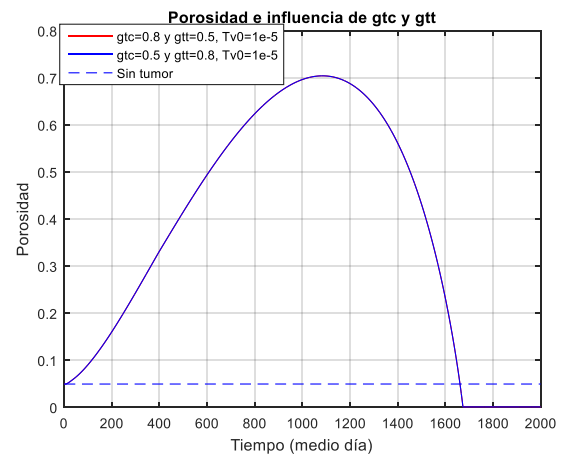


Figura (5.41). Porosidad para diferentes gtc y gtt.

En estas cuatro últimas gráficas, se nota más el efecto de las células de mieloma. La porosidad crece mucho. Se supera el rango de la porosidad del hueso cortical ([0,05; 0,15]) pero no del trabecular ([0,65; 0,85]).

### 5.2.2.4 EVOLUCIÓN DE LAS CÉLULAS TUMORALES

<b>“symbolicPivonka9b”</b>	<b>“symbolicPivonka9e”</b>
----------------------------	----------------------------

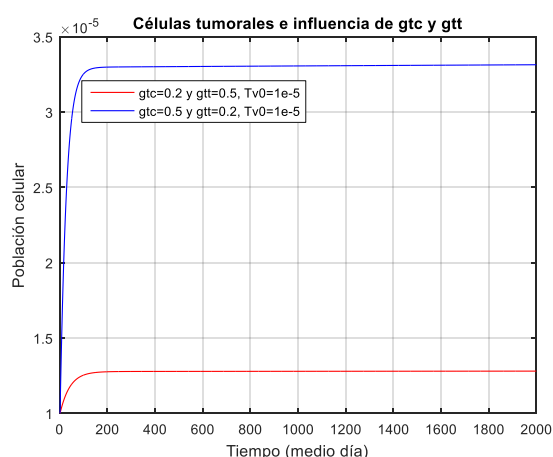


Figura (5.42). T para diferentes gtc y gtt.

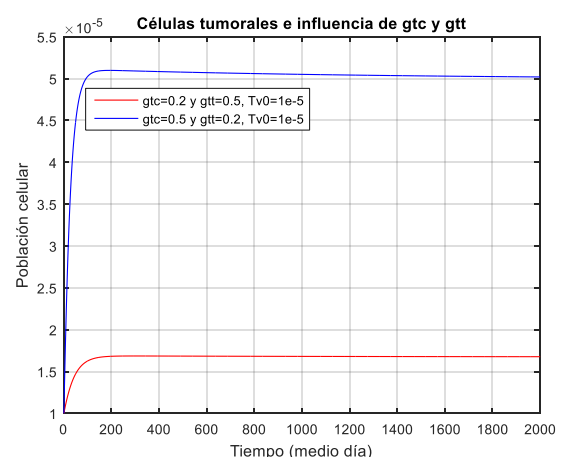


Figura (5.43). T para diferentes gtc y gtt.

En ambos casos, la población de las células tumorales tiende con el tiempo a valores de  $1 \cdot 10^{-5}$  pM, del orden de los osteoblastos y osteoclastos en el estado inicial de equilibrio de remodelación ósea.

“symbolicPivonka9b”

“symbolicPivonka9e”

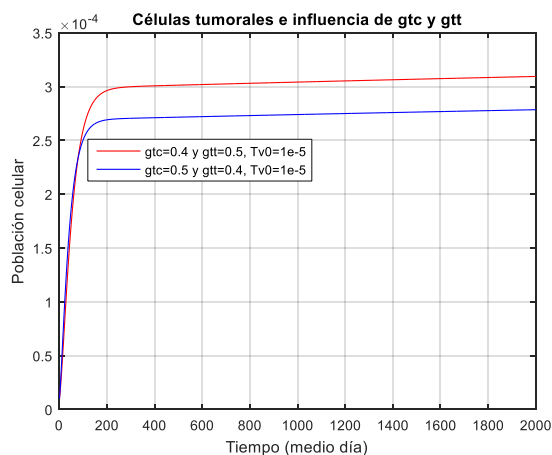


Figura (5.44). T para diferentes gtc y gtt.

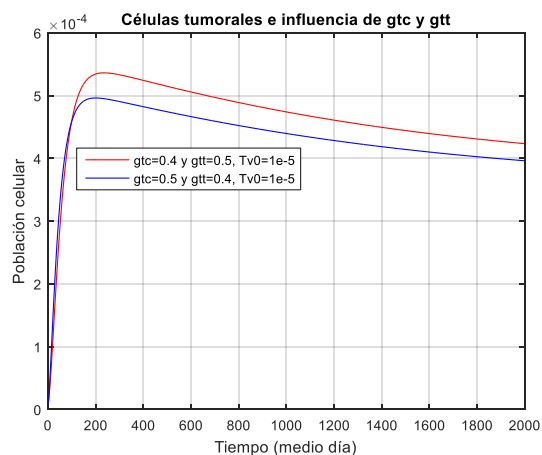


Figura (5.45). T para diferentes gtc y gtt.

Con respecto al caso anterior, se nota el aumento del valor de los parámetros autocrino y paracrino.

“symbolicPivonka9b”

“symbolicPivonka9e”

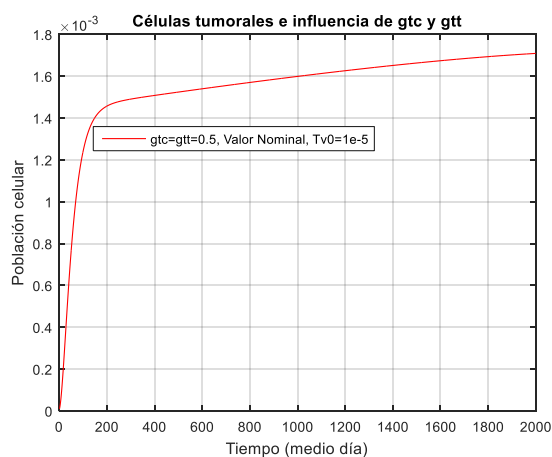


Figura (5.46). T para diferentes gtc y gtt.

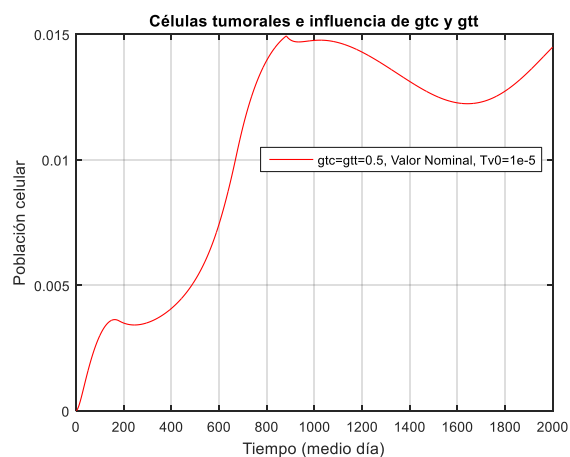


Figura (5.47). T para diferentes gtc y gtt.

En “symbolicPivonka9b”, hay un aumento de células tumorales con respecto a los casos anteriores.

En “symbolicPivonka9e”, la población celular es del orden de las centésimas. Muy elevada.

“symbolicPivonka9b”

“symbolicPivonka9e”

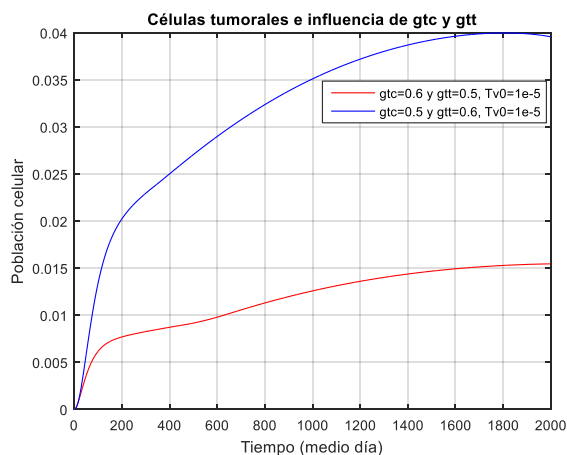


Figura (5.48). T para diferentes gtc y gtt.

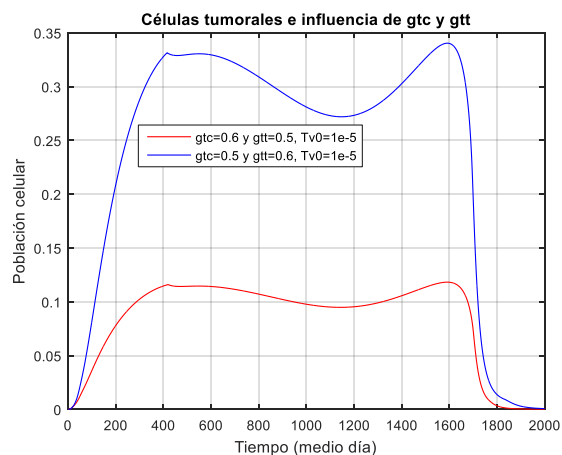


Figura (5.49). T para diferentes gtc y gtt.

Ambas gráficas presentan poblaciones muy elevadas de células tumorales.

“symbolicPivonka9b”

“symbolicPivonka9e”

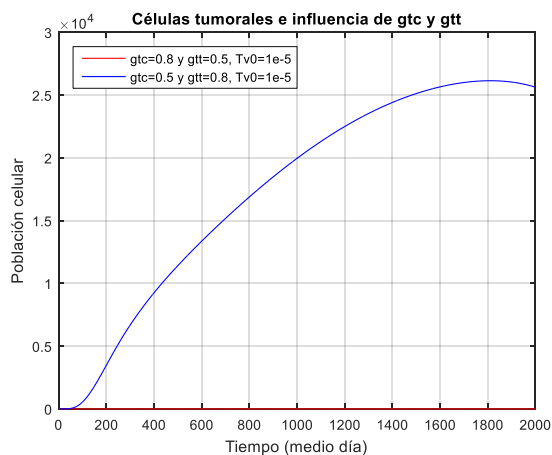


Figura (5.50). T para diferentes gtc y gtt.

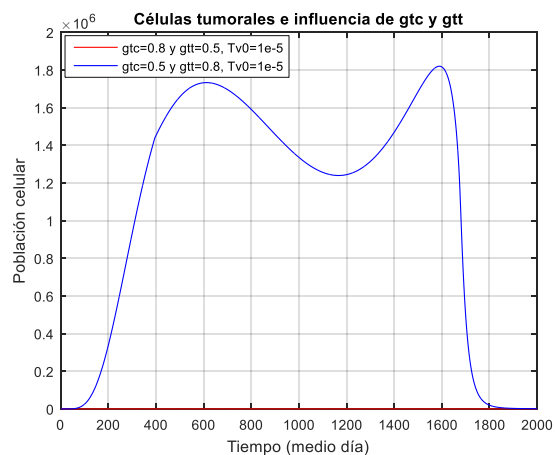


Figura (5.51). T para diferentes gtc y gtt.

Igualmente, poblaciones muy elevadas de células tumorales. Se aprecia una gran diferencia entre la línea roja y la azul. Sin sentido fisiológico.

### 5.2.3 VARIACIÓN DE LAS CONSTANTES “ $k_i$ ”

Para  $g_{tc}=g_{tt}=0,5$  y  $T_{sat}=10^{-2}$

En este apartado, vamos a analizar el efecto que las constantes “ $k_i$ ” tiene en las ecuaciones. De las múltiples combinaciones que podemos obtener, vamos a tomar, por ejemplo, los valores:  $k_1=k_2=k_3=1$  y  $k_4=k_5=5$  y  $10$ .

Recordando de la sección (5.3):

$$OPG^- = \begin{cases} OPG \left( 1 - k_4 \frac{T}{T_{sat_4}} \right) & \text{si } 0 \leq T \leq T_{sat_4} \\ OPG(1 - k_4) & \text{si } T \geq T_{sat_4} \end{cases} \quad (4.56)$$

Un aumento de  $k_4$  con respecto al valor nominal supone una disminución de la expresión de OPG, que se traduce en más diferenciación de OCp a OCa y, consecuentemente, un aumento de la porosidad y del TGF- $\beta$ .

\*Por otro lado:

$$k_{res}^+ = \begin{cases} k_{res} \left( 1 + k_5 \frac{T}{T_{sat_5}} \right) & \text{si } 0 \leq T \leq T_{sat_5} \\ k_{res}(1 + k_5) & \text{si } T \geq T_{sat_5} \end{cases} \quad (4.57)$$

Un aumento de  $k_5$  con respecto al valor nominal se traduce en un aumento de  $k_{res}$  y, por lo tanto, también aumentan la porosidad y el TGF- $\beta$ .

A continuación, veamos si los resultados teóricos se ven reflejados en las siguientes gráficas:

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

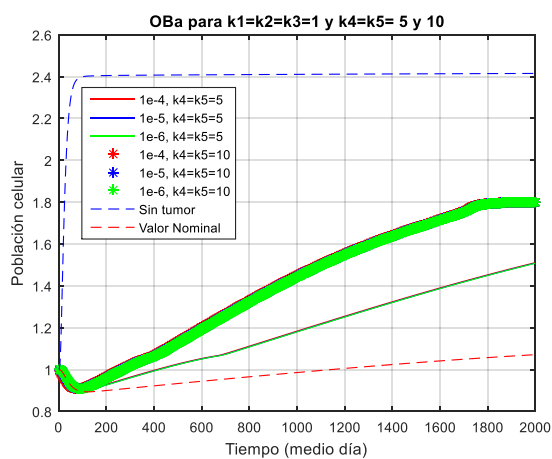


Figura (5.52). OBA para diferentes  $k_i$ .

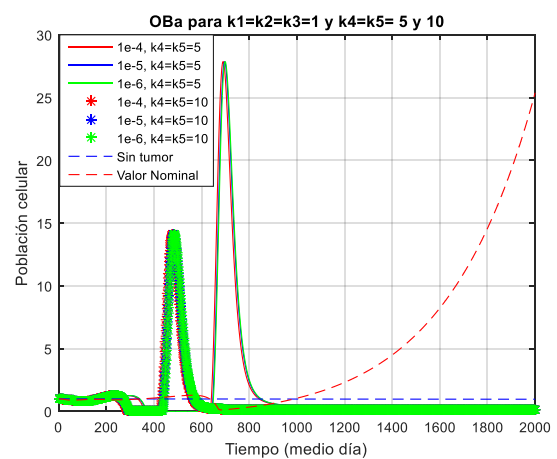


Figura (5.53). OBA para diferentes  $k_i$ .

En “symbolicPivonka9b”, un aumento de  $\text{TGF-}\beta$  supone, entre otras cosas, menos diferenciación de OBp a OBa, por lo tanto, debería haber menos OBa que en el caso nominal. Aunque, de todos modos, sigue habiendo menos OBa que en el caso sin tumor.

En “symbolicPivonka9e”, aquí sí se cumple que al aumentar el  $\text{TGF-}\beta$  disminuya la población de OBa. Además, mientras mayores son las constantes, más efecto en los respectivos factores y menor cantidad de OBa.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

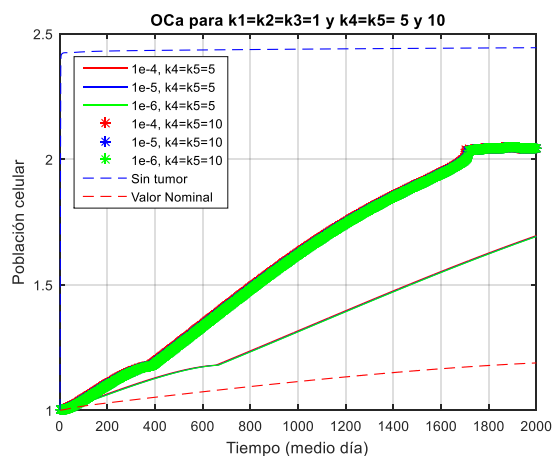


Figura (5.54). OCa para diferentes  $k_i$ .

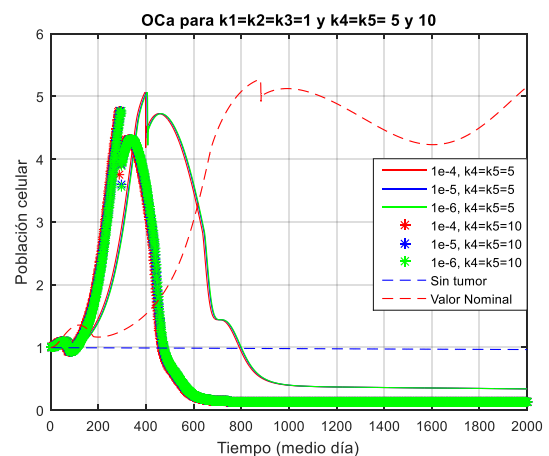


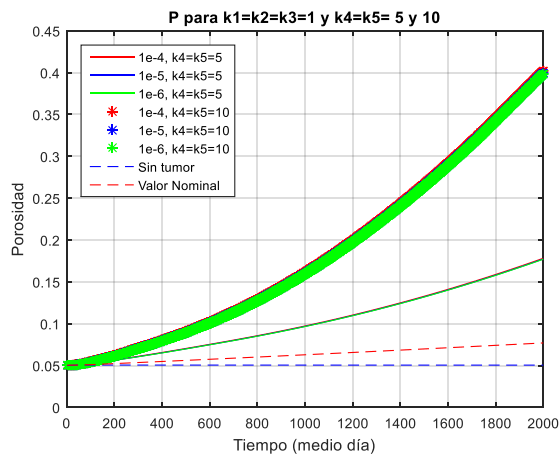
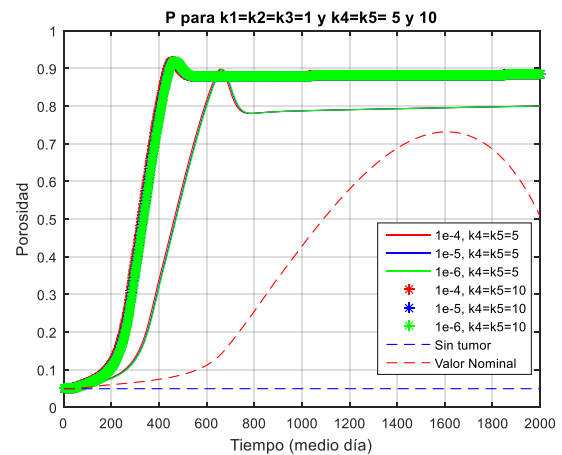
Figura (5.55). OCa para diferentes  $k_i$ .

En “symbolicPivonka9b”, con el aumento del  $\text{TGF-}\beta$ , además, se produce más diferenciación de OBu a OBp, por lo tanto, aumenta la expresión de RANKL y se produce más diferenciación de OCp a OCa. Además, por la disminución de la expresión de OPG, aumenta la población de OCa con respecto al valor nominal. Esto explicaría que a medida que aumenten las constantes, haya más cantidad de OCa, como ocurre en la gráfica.

En “symbolicPivonka9e”, por el contrario, al aumentar el  $\text{TGF-}\beta$ , hay más apoptosis de OCa. Esto justificaría el hecho de que, en la gráfica, al aumentar las constantes, disminuya la población de OCa.

“symbolicPivonka9b”

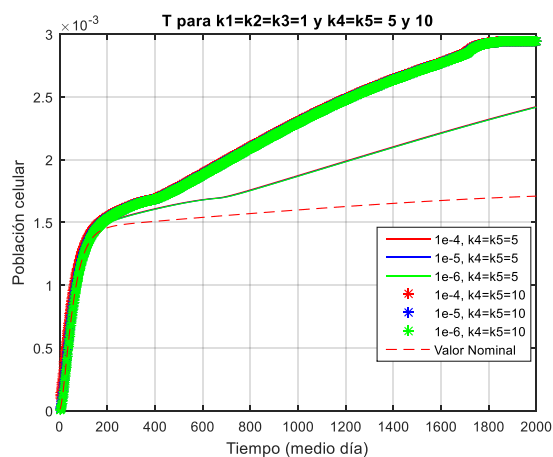
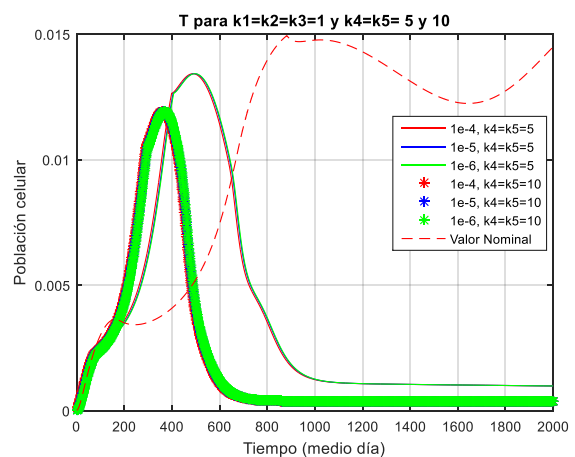
“symbolicPivonka9e”

Figura (5.56). Porosidad para diferentes  $k_i$ .Figura (5.57). Porosidad para diferentes  $k_i$ .

En ambos casos, como es de esperar, al aumentar el valor de las constantes, aumenta la porosidad y dicha subida es mayor cuanto mayor es el valor de  $k_4$  y  $k_5$ , como se aprecia en las gráficas.

“symbolicPivonka9b”

“symbolicPivonka9e”

Figura (5.58). T para diferentes  $k_i$ .Figura (5.59). T para diferentes  $k_i$ .

Al aumentar el valor de las constantes con respecto al valor nominal, se produce un aumento en la población de las células tumorales. Comprobamos con estas gráficas que la variación en la población de OCa es proporcional a la de las células tumorales.

## 5.2.4 VARIACIÓN DE LAS “ $T_{\text{Sat}}$ ”

Para  $g_{tc}=g_{tt}=0,5$  y  $k_i=0,99$

En este apartado, analizamos la influencia que tiene disminuir el valor de saturación de las células tumorales, pasando de  $10^{-2}$  a  $10^{-4}$  pM. Los resultados se muestran a continuación:

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

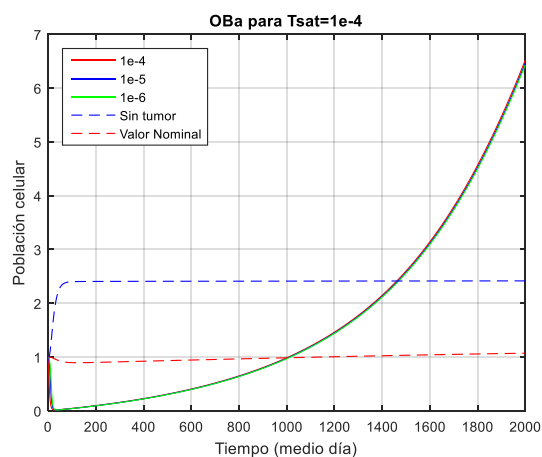


Figura (5.60). OBa para  $T_{\text{sat}} = 10^{-4}$ .

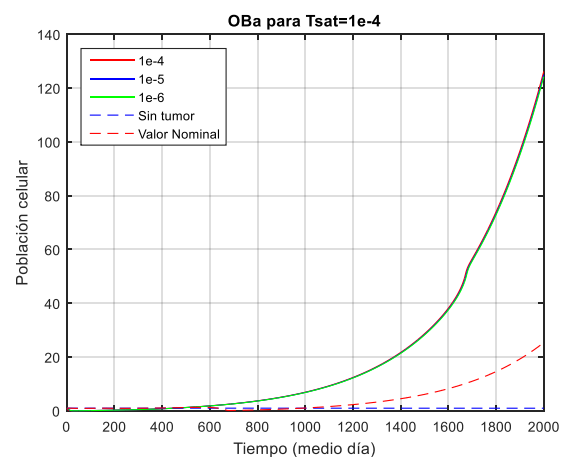


Figura (5.61). OBa para  $T_{\text{sat}} = 10^{-4}$ .

En “symbolicPivonka9b”, inicialmente, la población es menor que en los demás casos considerados. Con el tiempo, hay una crecida importante con respecto al valor nominal y al estado sin tumor. Se puede justificar como que, ante el mayor efecto tumoral, más resorción y por lo tanto el sistema responde con mayor formación ósea.

En “symbolicPivonka9e”, la justificación es similar a la del caso de la izquierda.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

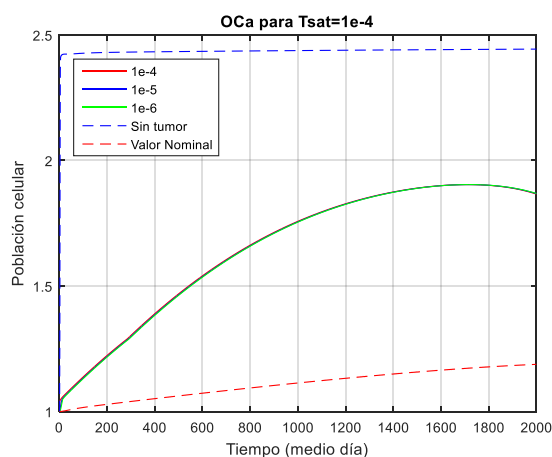


Figura (5.62). OCa para  $T_{\text{sat}} = 10^{-4}$ .

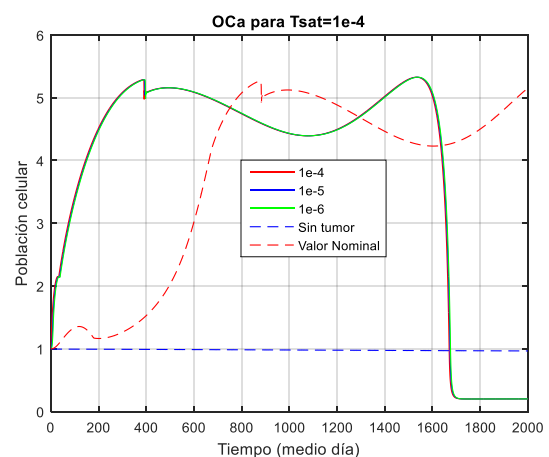


Figura (5.63). OCa para  $T_{\text{sat}} = 10^{-4}$ .

En “symbolicPivonka9b”, nos encontramos en un caso intermedio entre el estado sin tumor y el valor nominal. Destacamos más efecto de las células tumorales que en el caso nominal.

En “symbolicPivonka9e”, la población de OBa se establece con el tiempo a un valor próximo a cero y constante, quizás por el efecto del  $TGF - \beta$ .

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

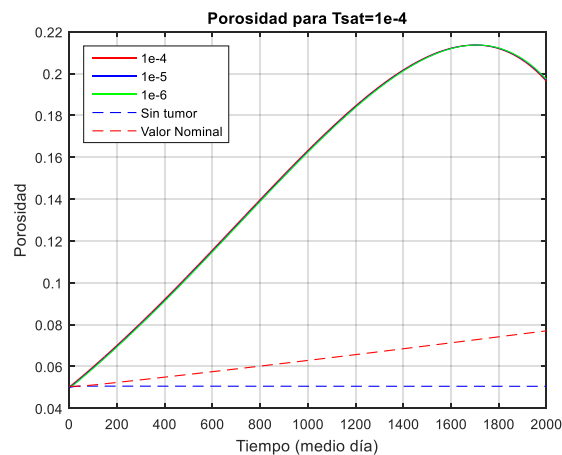


Figura (5.64). Porosidad para  $T_{sat} = 10^{-4}$ .

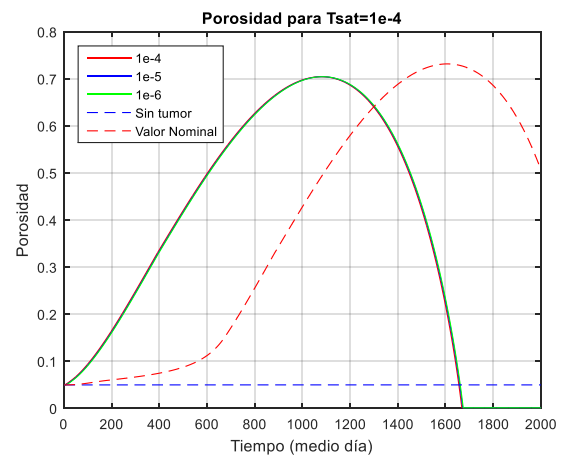


Figura (5.65). Porosidad para  $T_{sat} = 10^{-4}$ .

En “symbolicPivonka9b”, con respecto al valor nominal y al estado sano, aumenta bastante, pero el valor máximo se encuentra dentro del rango de la porosidad del tejido óseo trabecular ([0,65; 0,85]).

En “symbolicPivonka9e”, en este caso, el sistema no responde bien, porque con el tiempo la porosidad se hace cero y eso, con la presencia de las células tumorales, no tiene sentido.

“symbolicPivonka9b”	“symbolicPivonka9e”
---------------------	---------------------

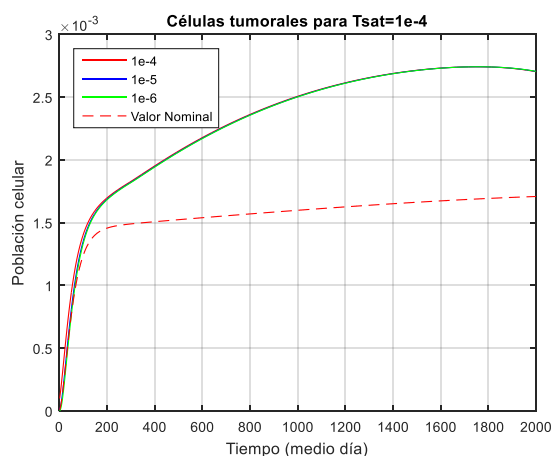


Figura (5.60). T para  $T_{sat} = 10^{-4}$ .

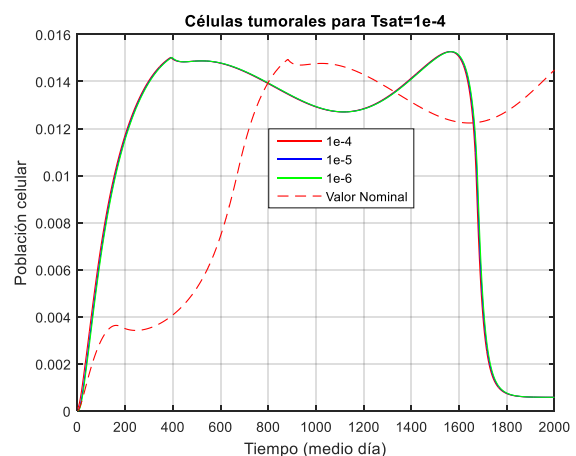


Figura (5.61). T para  $T_{sat} = 10^{-4}$ .

En “symbolicPivonka9b”, la población es mayor que en el caso nominal. Mientras menor sea el valor de saturación, antes se alcanza el tope máximo. Como consecuencia, el número de células de mieloma aumenta.

En “symbolicPivonka9e”, los valores son muy elevados y hay caída final. Sin sentido fisiológico.



## 6. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

A continuación, se muestran las conclusiones a las que hemos ido llegando durante la realización de este trabajo de fin de grado. Primeramente, estudiamos los conceptos biológicos óseos y neoplásicos necesarios para entender la enfermedad del Mieloma Múltiple y con ello los modelos matemáticos de remodelación ósea presentados.

Posteriormente, partimos de dos programas de simulación, “symbolicPivonka8b” y “symbolicPivonka8e”, que se diferencian en el valor de las constantes y en la expresión del RANKL, fundamentalmente. Ambos recogen las ecuaciones de Pivonka et al. (2013) sobre la Remodelación Ósea Sana (ROS), con la adición del daño y la mineralización. Además, les añadimos el efecto que las células de la enfermedad ósea del Mieloma Múltiple tienen en la ROS.

Tras esto, hemos realizado diferentes análisis de sensibilidad de los parámetros del tumor, fijando unos valores nominales y variándolos en torno a ellos, con el objetivo de determinar un rango de valores para dichos parámetros coherentes con la enfermedad y analizar la influencia que puede tener el aumento o la disminución de determinados factores bioquímicos en la Remodelación Ósea con la presencia de Mieloma Múltiple. Con esto, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. El metabolismo óseo abarca una serie de fenómenos complejos tanto biomecánicos como bioquímicos. Se ha evolucionado mucho con respecto a años anteriores.
2. Las interacciones paracrinas entre osteoclastos, osteoblastos y células de mieloma están asociadas con el progreso de la enfermedad.
3. Los mecanismos de regulación de las poblaciones celulares aquí presentadas son bastante complejos, no lineales.
4. Las cifras preocupantes recogidas en los gráficos y mapas mostrados en la introducción, junto con el impacto social y económico que las enfermedades oncológicas suponen, ponen de manifiesto que lo que es un problema de salud se está volviendo un problema social.
5. Los resultados obtenidos no son, en algunos casos, los que se esperan obtener. Cuando hay tantos factores bioquímicos relacionados, variar alguno afecta directa o indirectamente a otros y eso dificulta la comprensión de las gráficas obtenidas.
6. Además, hay que tener en cuenta la gran cantidad de variables y constantes que intervienen en los programas. Algunos factores bioquímicos son muy sensibles a sus valores. La prueba de ello está en los diferentes valores obtenidos con “symbolicPivonka9b” y “symbolicPivonka9e”.
7. Para algunos casos “symbolicPivonka9b” muestra resultados más coherentes con la enfermedad, mientras que “symbolicPivonka9e” los hace para otros y viceversa.
8. Una conclusión importante que se desprende de los análisis de sensibilidad realizados es que no hay dependencia en la evolución de las gráficas con el número de células tumorales iniciales. Si se parten de muy pocas o de muchas células de mieloma, el sistema evoluciona de la misma manera. Este hecho pone de manifiesto que la ecuación utilizada para las células tumorales, la ( ) no ofrece buenos resultados.
9. Llegados a este punto, el estudio de la enfermedad ósea del Mieloma Múltiple con la administración de algún tipo de tratamiento puede llegar a ser interesante. Trabajos anteriores ponen de manifiesto que, aunque sí se puede disminuir la carga de células tumorales, con el tiempo, casi siempre se produce una recaída, nuevos clones se desarrollan y heredan los procesos de comunicación celular de sus progenitores, haciéndose más resistentes al tratamiento.
10. Mientras más investigación, más conocimiento y menos cáncer.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

- [1] (2017). Retrieved 1 September 2017, from [https://www.educa2.madrid.org/web/argos/inicio/-/book/atlas-de-histologia14?\\_book\\_viewer\\_WAR\\_cms\\_tools\\_chapterIndex=9dd814d4-a2ae-4b0d-93b5-e35887bdac79](https://www.educa2.madrid.org/web/argos/inicio/-/book/atlas-de-histologia14?_book_viewer_WAR_cms_tools_chapterIndex=9dd814d4-a2ae-4b0d-93b5-e35887bdac79)
- [2] Ayati, B. P., Edwards, C. M., Webb, G. F., & Wikswo, J. P. (2010). A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone disease. *Biology direct*, 5(1), 28.
- [3] Buenzli, P. R., Pivonka, P., Gardiner, B. S., & Smith, D. W. (2012). Modelling the anabolic response of bone using a cell population model. *Journal of theoretical biology*, 307, 42-52.
- [4] Currey, J. D. (2004). Tensile yield in compact bone is determined by strain, post-yield behaviour by mineral content. *Journal of biomechanics*, 37(4), 549-556.
- [5] *Diccionario de cáncer*. (2017). *National Cancer Institute*. Retrieved 1 September 2017, from <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
- [6] *Diccionario médico*. *Clínica Universidad de Navarra*. (2017). *Cun.es*. Retrieved 1 September 2017, from <http://www.cun.es/diccionario-medico>
- [7] *Endocrinología ginecológica*. (2017). *E-sanitas.edu.co*. Retrieved 1 September 2017, from [http://www.e-sanitas.edu.co/Diplomados/endocrino/modulo\\_11/remodelamiento.html](http://www.e-sanitas.edu.co/Diplomados/endocrino/modulo_11/remodelamiento.html)
- [8] García-Aznar, J. M., Rueberg, T., & Doblare, M. (2005). A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3D BMU-activity. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 4(2-3), 147-167.
- [9] Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- [10] Heider, U., Hofbauer, L. C., Zavrski, I., Kaiser, M., Jakob, C., & Sezer, O. (2005). Novel aspects of osteoclast activation and osteoblast inhibition in myeloma bone disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 338(2), 687-693.
- [11] Hernandez, C. J., Beaupre, G. S., & Carter, D. R. (2000). A model of mechanobiologic and metabolic influences on bone adaptation. *Journal of rehabilitation research and development*, 37(2), 235.
- [12] Hsu, H., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Solovyev, I., Colombero, A., Timms, E., ... & Wang, L. (1999). Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), 3540-3545.
- [13] Khosla, S., Westendorf, J. J., & Oursler, M. J. (2008). Building bone to reverse osteoporosis and repair

fractures. *The Journal of clinical investigation*, 118(2), 421.

[14] Koenders, M. A., & Saso, R. (2016). A mathematical model of cell equilibrium and joint cell formation in multiple myeloma. *Journal of theoretical biology*, 390, 73-79.

[15] Komarova, S. V., Smith, R. J., Dixon, S. J., Sims, S. M., & Wahl, L. M. (2003). Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*, 33(2), 206-215.

[16] Kular, J., Tickner, J., Chim, S. M., & Xu, J. (2012). An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clinical biochemistry*, 45(12), 863-873.

[17] López-Abente, G., Pollán, M., Aragonés, N., Pérez Gómez, B., Hernández Barrera, V., Lope, V., & Suárez, B. (2004, August). Situación del cáncer en España: incidencia. In *Anales del sistema sanitario de navarra* (Vol. 27, No. 2, pp. 165-173). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.

[18] Martin, R. B. (1984). Porosity and specific surface of bone. *CRC Critical Reviews Biomed. Engng.*, 10, 179-222.

[19] Martin, R. B., Burr, D. B., Sharkey, N. A., & Fyhrie, D. P. (1998). *Skeletal tissue mechanics* (Vol. 190). New York: Springer.

[20] Martínez-Reina, J., García-Aznar, J. M., Domínguez, J., & Doblaré, M. (2008). On the role of bone damage in calcium homeostasis. *Journal of theoretical biology*, 254(3), 704-712.

[21] Neyro Bilbao, J. L., Cano Sánchez, A., & Palacios Gil-Antuñano, S. (2011). Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 3(2).

[22] Noble, B. S. (2008). The osteocyte lineage. *Archives of biochemistry and biophysics*, 473(2), 106-111.

[23] Parfitt, A. M. (1983). The Physiologic and Clinical Significance of Bone Histomorphometric data: Techniques and Interpretation.

[24] Parfitt, A. M. (1994). Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *Journal of cellular biochemistry*, 55(3), 273-286.

[25] Parfitt, A. M. (2009). Osteocytes: The link between strain, structure and strenght. In *ASBMR. 26 th Annual Meeting Webcast. Plenary Symposium II: New insights into bone strenght: Harold M. Frost memorial session*". <http://app2.capitalreach.com/esp1204/servlet/tc>.

[26] Pattin, C. A., Caler, W. E., & Carter, D. R. (1996). Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *Journal of biomechanics*, 29(1), 69-79.

[27] Pearse, R. N., Sordillo, E. M., Yaccoby, S., Wong, B. R., Liau, D. F., Colman, N., ... & Choi, Y. (2001).

Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(20), 11581-11586.

[28] Peterson, M. C., & Riggs, M. M. (2010). A physiologically based mathematical model of integrated calcium homeostasis and bone remodeling. *Bone*, 46(1), 49-63.

[29] Pivonka, P., Buenzli, P. R., Scheiner, S., Hellmich, C., & Dunstan, C. R. (2013). The influence of bone surface availability in bone remodelling—a mathematical model including coupled geometrical and biomechanical regulations of bone cells. *Engineering Structures*, 47, 134-147.

[30] Pivonka, P., Zimak, J., Smith, D. W., Gardiner, B. S., Dunstan, C. R., Sims, N. A., ... & Mundy, G. R. (2008). Model structure and control of bone remodeling: a theoretical study. *Bone*, 43(2), 249-263.

[31] Pivonka, P., Zimak, J., Smith, D. W., Gardiner, B. S., Dunstan, C. R., Sims, N. A., ... & Mundy, G. R. (2010). Theoretical investigation of the role of the RANK–RANKL–OPG system in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology*, 262(2), 306-316.

[32] Riancho, J. A., & Delgado-Calle, J. (2011). Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. *Reumatología Clínica*, 7, 1-4.

[33] Riancho, J., & Delgado-Calle, J. (2017). *Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto*. Retrieved 1 September 2017, from

[34] Roodman, G. D. (1997). Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer*, 80(S8), 1557-1563.

[35] Roodman, G. D. (1999). Cell biology of the osteoclast. *Experimental hematology*, 27(8), 1229-1241.

[36] Sánchez, M. J., Payer, T., De Angelis, R., Larrañaga, N., Capocaccia, R., Martinez, C., & CIBERESP Working Group. (2010). Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. *Annals of oncology*, 21(suppl\_3), iii30-iii36.

[37] Sanitaria, P. (2005). La situación del cáncer en España. *Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo*, 89.

[38] Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M. C. M. S., Chang, M. S., Lüthy, R., ... & Shimamoto, G. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89(2), 309-319.

[39] Solidoro Santisteban, A. (2006). Cáncer en el siglo XXI. *Acta Médica Peruana*, 23(2), 112-118.

[40] Terol, M. C., López Roig, S., Rodríguez Marín, J., Pastor, M., & Mora, M. (2000). Diferencias en la calidad de vida: Un estudio longitudinal de pacientes de cáncer recibiendo tratamiento de quimioterapia. *Anales de psicología*, 16(2).

[41] Yaccoby, S., Pearce, R. N., Johnson, C. L., Barlogie, B., Choi, Y., & Epstein, J. (2002). Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *British journal of haematology*, 116(2), 278-290.

## 8. ANEXOS

### ANEXO A: DEFINICIONES

Debido a la gran cantidad de conceptos biológicos y médicos tratados en este documento, en esta parte final, se muestran algunas definiciones de interés, tomadas de [1], [5], [6] y [7]:

*-Angiogénesis:* Formación de vasos sanguíneos. La angiogénesis tumoral es el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos que los tumores necesitan para crecer. Esto ocurre porque el tumor descarga productos químicos y las células huésped cerca del tumor.

*-Anticuerpo monoclonal:* Tipo de proteína producida en el laboratorio que se puede unir a sustancias del cuerpo, incluso a las células cancerosas. Hay muchas clases de anticuerpos monoclonales. Un anticuerpo monoclonal se elabora para unirse a una sola sustancia. Los anticuerpos monoclonales se usan para tratar algunos tipos de cánceres. Se pueden usar solos o para transportar medicamentos, toxinas o materiales radiactivos directamente hasta las células cancerosas.

*-Célula madre:* Célula que produce otros tipos de células. Por ejemplo, las células sanguíneas o glóbulos, se originan en células madre formadoras de glóbulos.

*-Células monoclonales:* Células que descienden de un único tipo de célula progenitora.

*-Citoquinas:* Proteínas importantes en la señalización celular. Implicadas en la señalización autocrina, paracrina, etc.

*-Comunicación autocrina:* Es la que establece una célula consigo misma. Muchas células en crecimiento, como las células cancerosas, producen factores de crecimiento y los receptores para dichos factores y así perpetuar su proliferación, descontrolada en el caso del cáncer.

*-Comunicación paracrina:* Es la que se produce entre células que se encuentran relativamente cercanas, sin que exista una estructura especializada para ello. Es una comunicación local y se realiza a partir de mensajeros químicos, como las citoquinas de señalización.

*-Diáfisis:* Cuerpo o parte media de los huesos largos, que en los individuos que no han terminado su crecimiento está separado de las epífisis por sendos cartílagos.

*-Epífisis:* Cada uno de los extremos de los huesos largos, separado del cuerpo de estos durante los años de crecimiento por una zona cartilaginosa, cuya osificación progresiva produce el crecimiento del hueso en longitud.

*-Estroma:* Trama de un tejido que sirve para sostener entre sus mallas los elementos celulares.

*-Hematología:* Estudio de la sangre y de los órganos que la producen, en particular el que se refiere a los trastornos patológicos de la sangre.

*-Hueso cortical:* Tejido óseo denso y sólido, conocido también como compacto que se encuentra en el interior de los huesos largos y constituye aproximadamente el 80% del esqueleto.

*-Hueso trabecular:* Tejido óseo esponjoso que se encuentra en el interior de los huesos planos, en los cuerpos vertebrales y en los extremos de los huesos largos. Representa el 20% del esqueleto.

*-Lesión lítica:* Destrucción de un área de hueso debido a una enfermedad, como el cáncer.

*-Linfocitos o células B:* Tipo de glóbulo blanco que elabora anticuerpos. Son parte del sistema inmunitario que se forman a partir de las células madre en la médula ósea.

*-Matriz ósea:* Parte no celular del tejido óseo, constituida por sales minerales y fibras de colágeno, en donde se encuentran de forma dispersa las células óseas de diferentes tipos.

*-Neoplasia:* Multiplicación o crecimiento anormal de células en un tejido del organismo.

-*Oncogén*: Gen que participa en el crecimiento de las células normales pero su forma ha tenido una mutación (cambio). Los oncogenes pueden hacer crecer las células cancerosas. Las mutaciones de los genes que se convierten en oncogenes pueden ser heredadas o pueden resultar de la exposición a sustancias del ambiente que causan cáncer.

-*Paraproteína*: Inmunoglobina (anticuerpos) anormal que aparece en el suero de pacientes afectados de mieloma múltiple.

-*Somático*: Relacionado con el cuerpo.



## ANEXO B: DESCRIPCIÓN DE LAS SIMULACIONES REALIZADAS

Han sido necesarias muchas simulaciones tanto para obtener el equilibrio de remodelación, como para los análisis de sensibilidad de los parámetros tumorales y se han llevado a cabo gracias a todos los programas adjuntos en el CD, en la carpeta “Códigos utilizados”. Entre ellas, se encuentran:

### BÚSQUEDA DEL EQUILIBRIO DE REMODELACIÓN. POROSIDAD CONSTANTE

En un primer momento, estuvimos variando la tensión en “symbolicPivonka8b” para obtener la porosidad constante. De ahí las simulaciones desde “symbolicPivonka8b1\_30” hasta “symbolicPivonka8b5\_40”.

Posteriormente, del programa “symbolicPivonka8e”, obtenemos la tensión para la cual se produce el equilibrio de remodelación, igual a 38 MPa. Ese valor, lo llevamos a “symbolicPivonka8b” y, como se detalla en el apartado (5.1), vamos ajustando los parámetros  $k_{OB_u}^{TGF-\beta}$ ,  $k_{OB_p}^{TGF-\beta}$  y  $k_{OC_a}^{TGF-\beta}$ , hasta obtener una porosidad constante para la cual se produce el equilibrio de remodelación. Corresponde con las simulaciones desde “symbolicPivonka8b6\_38” hasta “symbolicPivonka8b24\_38”.

Finalmente, el objetivo se consigue en “symbolicPivonka8b21\_38”.

El programa “symbolicPivonka9b” tiene a “symbolicPivonka8b21\_38” como punto de partida de equilibrio de remodelación, mientras que “symbolicPivonka9e” tiene a “symbolicPivonka8e1\_38”.

Programa “symbolicPivonka8b”	
8b1_30	Para tensión de 30 MPa
8b2_25	Para tensión de 25 MPa
8b3_35	Para tensión de 35 MPa
8b4_20	Para tensión de 20 MPa
8b5_40	Para tensión de 40 MPa
8b6_38	Para tensión de 38 MPa
8b7_38	Para tensión de 38 MPa
8b8_38	Para tensión de 38 MPa
8b9_38	Para tensión de 38 MPa
8b10_38	Para tensión de 38 MPa
8b11_38	Para tensión de 38 MPa
8b12_38	Para tensión de 38 MPa
8b13_38	Para tensión de 38 MPa

8b14_38	Para tensión de 38 MPa
8b15_38	Para tensión de 38 MPa
8b16_38	Para tensión de 38 MPa
8b17_38	Para tensión de 38 MPa
8b18_38	Para tensión de 38 MPa
8b19_38	Para tensión de 38 MPa
8b20_38	Para tensión de 38 MPa
<b>8b21_38</b>	<b>Para tensión de 38 MPa</b>
8b22_38	Para tensión de 38 MPa
8b23_38	Para tensión de 38 MPa
8b24_38	Para tensión de 38 MPa

**SIMULACIONES: “symbolicPivonka9b”**

$$g_{tc} = g_{tt} = 0,5; k_i = 0,99; T_{sat} = 10^{-2}$$

<b>Tv0</b>	<b>9b</b>
1e-3	9b1
1e-4	9b2
1e-5	9b3
1e-6	9b4
1e-7	9b5
1e-8	9b6
1e-9	9b7

$$g_{tt} = 0,5; k_i = 0,99; T_{sat} = 10^{-2}$$

<b><math>g_{tc}</math></b>				
<b>Tv0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,4</b>	<b>0,6</b>	<b>0,8</b>
1e-4	9b8	9b11	9b14	9b17
1e-5	9b9	9b12	9b15	9b18
1e-6	9b10	9b13	9b16	9b19

$$g_{tc} = 0,5; k_i = 0,99; T_{sat} = 10^{-2}$$

<b><math>g_{tt}</math></b>				
<b>Tv0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,4</b>	<b>0,6</b>	<b>0,8</b>
1e-4	9b20	9b23	9b26	9b29
1e-5	9b21	9b24	9b27	9b30
1e-6	9b22	9b25	9b28	9b31

$$g_{tc} = g_{tt} = 0,5; k_1 = k_2 = k_3 = 1; T_{sat} = 10^{-2}$$

<b>Tv0</b>	<b>k4=k5=5</b>	<b>k4=k5=10</b>
1e-4	9b32	9b35
1e-5	9b33	9b36
1e-6	9b34	9b37

$$g_{tc} = g_{tt} = 0,5; k_i = 0,99$$

<b>Tv0</b>	<b>T<sub>sat</sub> = 10<sup>-4</sup></b>
1e-4	9b38
1e-5	9b39
1e-6	9b40

**SIMULACIONES: “symbolicPivonka9e”**

$$g_{tc} = g_{tt} = 0,5; k_i = 0,99; T_{sat} = 10^{-2}$$

<b>Tv0</b>	<b>9e</b>
1e-3	9e1
1e-4	9e2
1e-5	9e3
1e-6	9e4
1e-7	9e5
1e-8	9e6
1e-9	9e7

$$g_{tt} = 0,5; k_i = 0,99; T_{sat} = 10^{-2}$$

<b><math>g_{tc}</math></b>				
<b>Tv0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,4</b>	<b>0,6</b>	<b>0,8</b>
1e-4	9e8	9e11	9e14	9e17
1e-5	9e9	9e12	9e15	9e18
1e-6	9e10	9e13	9e16	9e19

$$g_{tc} = 0,5; k_i = 0,99; T_{sat} = 10^{-2}$$

<b><math>g_{tt}</math></b>				
<b>Tv0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,4</b>	<b>0,6</b>	<b>0,8</b>
1e-4	9e20	9e23	9e26	9e29
1e-5	9e21	9e24	9e27	9e30
1e-6	9e22	9e25	9e28	9e31

$$g_{tc} = g_{tt} = 0,5; k_1 = k_2 = k_3 = 1; T_{sat} = 10^{-2}$$

<b>Tv0</b>	<b>k4=k5=5</b>	<b>k4=k5=10</b>
1e-4	9e32	9e35
1e-5	9e33	9e36
1e-6	9e34	9e37

$$g_{tc} = g_{tt} = 0,5; k_i = 0,99$$

<b>Tv0</b>	<b>T<sub>sat</sub> = 10<sup>-4</sup></b>
1e-4	9e38
1e-5	9e39
1e-6	9e40

## ANEXO C: CÓDIGOS

### “symbolicPivonka9b”

% TFG Ana Carrasco Mantis, GITI, ETSI Sevilla, curso 2016/2017

% Adición de las células tumorales a partir del 8b

```
%Diferencias con symbolicPivonka8a.m
%Se incluye la influencia del daño
%Este se mantuvo a 0 en symbolicPivonka8a.m
%
clear
clc
close all
```

% P.Pivonka et al./Engineering Structures 47 (2013) 134–147

```
% Constantes modelo Pivonka
% 1 pM (1 picoMol/L) = 6.02214*10^5 partículas/mm3; %Se usa el nºcélulas/mm3 ó nºmoléculas/mm3
% como unidad de concentración
pM=1; %Se usa el picomolar como unidad de concentración
% Las variables dis miden el avance de la enfermedad, con posibilidad de distintas
% influencias en cada parámetro
syms OCp OCa OBp OBa dis1 dis2 dis3 T; %Incluimos las células tumorales
DOBu = 0.7;
DOBP = 0.166;
AOBa = 0.211; %Anteriormente ha usado 0.111/day
P_OBP = 0.007; %Antes usaba 0.021
DOCu = 0.42; %Antes usaba 4.2
DOCp = 2.1;
AOCa = 5.65;

%Cuidado, si se suben, subir porosidad
K_actOBU_TGFB = (5.63e-4)*pM*0.0032; %Mismo valor que en 2013. Nosotros usábamos antes
5.63e-6
K_repOBp_TGFB = (1.89e-3)*pM*0.0032; %Nosotros usábamos antes 1.75e-6 y en el arto de 2013
1.75e-4
K_actOCa_TGFB = (5.63e-4)*pM*0.0032; %Mismo valor que en 2013. Nosotros usábamos antes 5.63e-
6

K_actOB_PTH = 150*pM;
K_repOB_PTH = 0.222*pM;

%K_actOC_RANKL = 16.65*pM; %En el artículo de Lerebours y Pivonka (2016)
K_actOC_RANKL = 5.68*pM; %El valor usado antes en los modelos hasta 2013
K_OPG_RANKL = 0.001/pM;
K_RANK_RANKL = 0.034/pM;

PI_actOCu_MCSF = 0.5;
```

## %Simulación de osteoporosis

factor\_dis1=1; % Se multiplica (o divide) una constante por este factor para simular la

osteoporosis

factor\_dis2=1;

factor\_dis3=1;

t\_dis=730; % El factor se incrementará en forma de rampa desde el día 0 hasta el día t\_dis.

Luego permanece cte.

N\_OCp\_RANK(dis1) = 1e4\*dis1; % Número de receptores RANK por OCp \*1 para osteoporosis

B\_RANKL(dis2) = 1.68e5\*pM\*dis2;%\*0.001; % Velocidad de producción de RANKL 100% \*1 para osteoporosis

% En Lerebours (2013) se usaba 1.68e5 pero con una formulación distinta y

% el factor donde aparece B\_RANKL se saturaba a 1

N\_OBp\_RANKL = 2.7e6; % Máximo número de RANKL por OBp. No se especifica en el arto de 2016. Se mantiene el valor

D\_RANKL = 10; % Velocidad de degradación del RANKL

D\_OPG = 0.35; % Velocidad de degradación del OPG

B\_OBa\_OPG(dis3) = 1.63e8/dis3\*0.01; % Velocidad de producción de OPG por OBa. Antes 1.62e8

OPGmax = 2e8\*pM;

P\_OPGd = 0; % OPG administrado externamente

D\_PTH = 86; % Velocidad de degradación del PTH

B\_PTH = 250\*pM; % Producción sistémica de PTH

P\_PTHd = 0\*pM; % PTH administrado externamente (o producido de manera anómala, osteoporosis)

t1 = 4; % Número de días seguidos que se administra el PTH

t2 = 10; % Número de días que se descansa en el tratamiento

D\_TGFB = 2; % Velocidad de degradación del TGF

P\_TGFBd = 0; % TGF administrado externamente (expresado en pM)

N\_TGFB\_BONE = 0.01\*pM; % Concentración de TGF en la matriz ósea

KRES = 5.6366/pM/10; %Si se divide por 10 es para tener en cuenta que los osteoclastos son multinucleados

KFORM = 0.1325/pM;

p0 = 0.05; % Porosidad de referencia para calcular SV0. Antes se usaba 0.01. Este factor parece crítico para que la porosidad no crezca de manera indefinida

syms p;

Sv1(p) = 32.26\*p - 93.94\*p^2 + 133.96\*p^3 - 101.04\*p^4 + 28.76\*p^5;

Sv(p) = (heaviside(p)-heaviside(p-1))\*Sv1(p);

Sv0 = Sv(p0);

## %Exponentes de la regulación geométrica

k\_OBu=0.25;

k\_OBp=0;

k\_OCu=1;

k\_OCp=0;

gOBu(p) = (Sv(p)/Sv0)^k\_OBu;

gOBp(p) = (Sv(p)/Sv0)^k\_OBp;

gOCu(p) = (Sv(p)/Sv0)^k\_OCu;

gOCp(p) = (Sv(p)/Sv0)^k\_OCp;



## %Ctes para el cálculo del estímulo

EST0=0.015;                   % En microdeformaciones  
 mexp=4;                    % Exponente del número de ciclos  
 %def0=0.0015;            % Deformación constante aplicada

## %Ctes de la correlación de Hernández

KE=84370;                   % Cte de la correlación de Hernández (MPa)  
 %alfa=0.7;                % Fracción de ceniza  
 sigma=38;                 % Tensión uniaxial aplicada (MPa) (valor nominal 30 MPa)  
                               % En esta rutina se aplica una deformación  
                               % constante

## %Ctes para evaluar el daño (Artículo de Rueberg and García-Aznar (2005)

## %sobre BMUs)

d0=0.0;                    % Daño inicial  
 nciclos=10000;            % n° de ciclos diarios

kappa = 1e5;               % Influencia del estímulo mecánico en la emisión de RANKL  
 lambda = 0.5;             % Influencia del estímulo en la proliferación de OBp  
 kappa2 = 5e5;             % Influencia del daño en la emisión de RANKL (nominal 1e5, como kappa)

## %Ctes para la mineralización

tresid = 1000;            % Tiempo de residencia del tejido en días  
 XMINMAX = 0.72 ;        % Fracción de ceniza máxima  
 DT=22;                   % Mineralization lag time;  
 MINP=5;                  % Días que dura la mineralización primaria  
 XKAPPA = 0.007;         % Parámetro de velocidad de la mineralización (nominal 0.007)

OBu = 0.001\*pM;  
 OCu = 0.001\*pM;

DeltaT=1/2;               % Tiempo de integración

## %Ctes por la adición de las células tumorales

## %De saturación

Tsat1=1e-2;  
 Tsat2=1e-2;  
 Tsat3=1e-2;  
 Tsat4=1e-2;  
 Tsat5=1e-2;

## %Necesarias para la estabilidad debido al crecimiento exponencial

k1=0.99;  
 k2=0.99;  
 k3=0.99;  
 k4=0.99;  
 k5=0.99;

## %Modificación de los valores de DOBp, AOBa, KRES

## %Así no, con triangularPulse

## %DOBpt

%if T<=Tsat1

% DOBpt(T)=DOBp\*(1-k1\*(T/Tsat1));

```

%else DOBpt(T)=DOBP*(1-k1);
%end

%AOBat
%if T<=Tsats2
%  AOBat(T)=AOBa*(1+k2*(T/Tsats2));
%else AOBat(T)=AOBa*(1+k2);
%end

%KRESt
%if T<=Tsats5
%  KRESt(T)=KRES*(1+k5*(T/Tsats5));
%else KRESt(T)=KRES*(1+k5);
%end

%Con triangularPulse. Así no, ralentiza el código

% DOBpt(T)=DOBP*(1-k1*triangularPulse(0, Tsats1, inf, T));
% AOBat(T)=AOBa*(1+k2*triangularPulse(0, Tsats2, inf, T));
% KRESt(T)=KRES*(1+k5*triangularPulse(0, Tsats5, inf, T));
% DOBpt(T)=DOBP*T;
% AOBat(T)=AOBa*T;
% KRESt(T)=KRES*T;

%Proliferación y apoptosis de T, en células/día, valores de Koenders y Saso
Pt=0.3;
At=0.1;

%Exponente que representa la agudeza de las comunicaciones, Koenders y Saso
gtc=0.5; %Por ejemplo, estos valores
gtt=0.5;

%Cte necesaria para introducir la ecuación de Koenders y Saso de T en este
%programa (UNIDADES!!!) ku=densidadBMU/6.02214*10^5
ku=6.0839*10^(-8);

%Ecuaciones

%Funciones de Hill
%Regulación Biomecánica
%Deformación, daño
%Factores Bioquímicos
%Células óseas

syms x k d P_PTH alfa;
PIact(x) = x/(1 + x);
PIrep(x) = 1/(1 + x);
P_RANKL1(x) = kappa * (1 - x) * (heaviside(x)-heaviside(x - 1)); % Función que evalúa si el
estímulo es de desuso
P_RANKL2(d) = kappa2 * d *(heaviside(d)-heaviside(d - 1)); % Función de emisión de RANKL en
función del daño
P_RANKL(x,d) = P_RANKL1(x) + P_RANKL2(d);
def(x,d,alfa) = sigma / ((1-d)*KE*(alfa^2.74)*(1-x)^2.58);
%def(x,d,alfa) = def0*(1-d)^0; % En esta rutina se aplica def. constante
EST(x,d,alfa) = def(x,d,alfa)*nciclos^(1/mexp); % Se cambia en esta rutina
EST1(k) = (1+1/k)*EST0;

```

$PIest(x,k) = 1/2 + (k/2*(x-1)*(heaviside(x-1)-heaviside(x-EST1(k)/EST0))) + 1/2 * heaviside(x-EST1(k)/EST0) );$

$TGFB(OCa) = (N\_TGFB\_BONE * KRES * OCa + P\_TGFBd) / D\_TGFB;$

$PTH(P\_PTH) = (B\_PTH + P\_PTH) / D\_PTH;$  %CTE, pero con administración externa que puede ser variable

$OPG(OBa, P\_PTH, dis3) =$

$(B\_OBa\_OPG(dis3) * OBa * PIrep(PTH(P\_PTH) / K\_repOB\_PTH) + P\_OPGd) / (B\_OBa\_OPG(dis3) * OBa * PIrep(PTH(P\_PTH) / K\_repOB\_PTH) / OPGmax + D\_OPG);$

$RANKLeff(OBp, P\_PTH) = N\_OBp\_RANKL * OBp * PIact(PTH(P\_PTH) / K\_actOB\_PTH);$

$RANKL1(OBp, p, d, alfa, P\_PTH, dis2) =$

$RANKLeff(OBp, P\_PTH) * (B\_RANKL(dis2) * OBp + P\_RANKL(EST(p, d, alfa) / EST0, d));$

$RANKL2(OBp, p, d, alfa, P\_PTH, dis2) =$

$RANKL1(OBp, p, d, alfa, P\_PTH, dis2) / (B\_RANKL(dis2) * OBp + D\_RANKL * RANKLeff(OBp, P\_PTH));$

$RANKL(OBp, OBa, OCp, p, d, alfa, P\_PTH, dis1, dis2, dis3) =$

$RANKL2(OBp, p, d, alfa, P\_PTH, dis2) / (1 + K\_OPG\_RANKL * OPG(OBa, P\_PTH, dis3) + K\_RANK\_RANKL * N\_OCp\_RANK(dis1) * OCp);$

%Modificación de RANKL y OPG por T

% Así no, con triangularPulse

%RANKL

%if T<=Tsat3

%

$RANKLt(OBp, OBa, OCp, p, d, alfa, P\_PTH, dis1, dis2, dis3, T) = RANKL(OBp, OBa, OCp, p, d, alfa, P\_PTH, dis1, dis2, dis3) * (1 + k3 * (T / Tsat3));$

%else

$RANKLt(OBp, OBa, OCp, p, d, alfa, P\_PTH, dis1, dis2, dis3, T) = RANKL(OBp, OBa, OCp, p, d, alfa, P\_PTH, dis1, dis2, dis3) * (1 + k3);$

%end

%OPG

%if T<=Tsat4

%  $OPGt(OBa, P\_PTH, dis3, T) = OPG(OBa, P\_PTH, dis3) * (1 - k4 * (T / Tsat4));$

%else  $OPGt(OBa, P\_PTH, dis3, T) = OPG(OBa, P\_PTH, dis3) * (1 - k4);$

%end

%Con triangularPulse

$RANKLt(OBp, OBa, OCp, p, d, alfa, P\_PTH, dis1, dis2, dis3, T) = RANKL(OBp, OBa, OCp, p, d, alfa, P\_PTH, dis1, dis2, dis3) * (1 + k3 * triangularPulse(0, Tsat3, inf, T));$

$OPGt(OBa, P\_PTH, dis3, T) = OPG(OBa, P\_PTH, dis3) * (1 - k4 * triangularPulse(0, Tsat4, inf, T));$

%Dependencia de las ecuaciones con T

$T1(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,$

$alfa, dis1, dis2, dis3) = DOBu * OBu * PIact(TGFB(OCa) / K\_actOBu\_TGFB) * gOBu(p);$

$T2(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa, dis1, dis2, dis3, T) = DOBp * (1 - k1 * triangularPulse(0, Tsat1, inf, T)) * OBp * PIrep(TGFB(OCa) / K\_repOBp\_TGFB) * gOBp(p);$

$T3(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa, dis1, dis2, dis3) = P\_OBp * OBp * PIest(EST(p, d, alfa) / EST0, lambda);$

$T4(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa, dis1, dis2, dis3, T) = AOBa * (1 + k2 * triangularPulse(0, Tsat2, inf, T)) * OBa;$

%Cambios efectuados en esta rutina

```

% T5(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3)=DOCu*OCu*PIact(RANKL(OBp,OBa,OCp,p,d,alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3)/
K_actOC_RANKL)*PI_actOCu_MCSF*gOCu(p);
% T6(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3)=DOCp*OCp*PIact(RANKL(OBp,OBa,OCp,p,d,alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3)/
K_actOC_RANKL)*gOCp(p);
T5(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,T)=DOCu*OCu*PIact(K_RANK_RANKL*N_OCp_RANK(dis1)*OCp*RAN
KLt(OBp,OBa,OCp,p,d,alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,T)/K_actOC_RANKL)*PI_actOCu_MCSF*gOCu(p);
T6(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,T)=DOCp*OCp*PIact(K_RANK_RANKL*N_OCp_RANK(dis1)*OCp*RAN
KLt(OBp,OBa,OCp,p,d,alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,T)/K_actOC_RANKL)*gOCp(p);
T7(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3)=AOCa*OCa*PIact(TGFB(OCa)/K_actOCa_TGFB);

Ff(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,T) = T1(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,dis1,dis2,dis3) - T2(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,T) + T3(OBp, OBa, OCp, OCa, p,
d, alfa,dis1,dis2,dis3);
Fg(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,T) = T2(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,dis1,dis2,dis3,T) - T4(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,T);
Fh(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,T) = T5(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,T) - T6(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,T);
Fi(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,T) = T6(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,T) - T7(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3);
Fj(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,T) = KRES*(1+k5*triangularPulse(0, Tsat5, inf,
T))*OCa - KFORM*OBa;
%Evolución temporal de T
Fk(OCa,T)=Pt*OCa^(gtc)*T^(gtt)*ku^(1-gtc-gtt)-At*T; %Unidades Koenders y Saso, Pivonka 2013
%%
% Punto de partida de la simulación. Es el punto de equilibrio de la
% simulación anterior, sin PTH y sin osteoporosis
load('symbolicPivonka8b21_38.mat') %Equilibrio de remodelación
tamano=length(dv);
dv0=dv(tamano);
pv0=pv(tamano);
OBpv0=OBpv(tamano);
OBav0=OBav(tamano);
OCpv0=OCpv(tamano);
OCav0=OCav(tamano);
Tv0=1e-5; %Células tumorales, valor inicial
%pv0=0.05;
%OBpv0=3.93e-4;
%OBav0=2.82e-4;
%OCpv0=5.02e-5;
%OCav0=6.55e-5;
VM0=VM(tamano); %Fracción volumétrica de mineral
fraccion0=fraccion(tamano); %Fracción de ceniza

clear('dv','fraccion','OBav','OBpv','OCav','OCpv','pv','VM')

nsteps=1000/DeltaT; % N° de períodos analizados N°días/DeltaTdv=zeros(nsteps,1); (nominal (1460
días, 4 años)

dv=zeros(nsteps,1);
pv=zeros(nsteps,1);
OBav=zeros(nsteps,1);
OBpv=zeros(nsteps,1);

```

```

OCpv=zeros(nsteps,1);
OCav=zeros(nsteps,1);
Tv=zeros(nsteps,1); %Células tumorales
VM=zeros(nsteps,1);
fraccion=zeros(nsteps,1);
RANKv=zeros(nsteps,1);
RANKLtv=zeros(nsteps,1); %Modificación RANKL y OPG por T
TGFBv=zeros(nsteps,1);
OPGtv=zeros(nsteps,1);

dv(1)=dv0;
pv(1)=pv0;
OBpv(1)=OBpv0;
OBav(1)=OBav0;
OCpv(1)=OCpv0;
OCav(1)=OCav0;
Tv(1)=Tv0; %Células tumorales
VM(1)=VM0;
fraccion(1)=fraccion0;
RANKv(1)=N_OCp_RANK(1)*OCpv(1);
%Modificación RANKL y OPG por T
RANKLtv(1)=RANKLt(OBpv0,OBav0,OCpv0,pv0,dv0,fraccion0,P_PTHd,1,1,1,Tv0); %Aquí, valor
concreto
TGFBv(1)=TGFB(OCav0);
OPGtv(1)=OPGt(OBav0,0,1,Tv0);
% Se inicializa la cola que guarda la cantidad de tejido formada en la historia reciente
% En este caso se importa de una simulación anterior
%load('vfpPrev-def_nominal-SymbPiv8a')
%%

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

nciclos2=nciclos*DeltaT;
for i=1:nsteps-1
    dia=double(floor(i*DeltaT))+1;
    P_PTHi=P_PTHd*intermitente(t1,t2,dia);
    disease1=1+(factor_dis1-1)*triangularPulse(0,t_dis,Inf,dia);
    disease2=1+(factor_dis2-1)*triangularPulse(0,t_dis,Inf,dia);
    disease3=1+(factor_dis3-1)*triangularPulse(0,t_dis,Inf,dia);
    KRESt=KRES*(1+k5*triangularPulse(0,Tsat5,inf,Tv(i)));
    dv(i+1)= dano2( dv(i) , def(pv(i),dv(i),fraccion(i)) , nciclos2 , KRESt , OCav(i) , fraccion(i) ); %dano2
    modificado por T
    OBpv(i+1)=OBpv(i) + Ff(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
    fraccion(i),disease1,disease2,disease3,Tv(i))*DeltaT;
    OBav(i+1)=OBav(i) + Fg(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
    fraccion(i),disease1,disease2,disease3,Tv(i))*DeltaT;
    OCpv(i+1)=OCpv(i) + Fh(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
    fraccion(i),P_PTHi,disease1,disease2,disease3,Tv(i))*DeltaT;
    OCav(i+1)=OCav(i) + Fi(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
    fraccion(i),P_PTHi,disease1,disease2,disease3,Tv(i))*DeltaT;
    Tv(i+1)=Tv(i) + Fk(OCav(i) , Tv(i))*DeltaT; %Células tumorales
    pv(i+1) = pv(i) + Fj(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
    fraccion(i),disease1,disease2,disease3,Tv(i))*DeltaT;
    RANKv(i+1)=N_OCp_RANK(disease1)*OCpv(i+1);

```

```

%RANKLtv(i+1)=RANKLt(OBpv(i+1),OBav(i+1),OCpv(i+1),pv(i+1),dv(i+1),fraccion(i+1),P_PTHi,disease1,disease2,disease3,Tv(i+1));
TGFBv(i+1)=TGFB(OCav(i+1));
OPGtv(i+1)=OPGt(OBav(i+1),P_PTHi,disease3,Tv(i+1));

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% MINERALIZACIÓN
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
VM(i+1)=mineral(pv(i+1),KFORM,OBav(i+1),KRESt,OCav(i+1),tresid,VFPREV,VM(i),XMINMAX,DT,MINP,XKAPPA,DeltaT);

fraccion(i+1)=3.2*VM(i+1)/(3.2*VM(i+1)+1.1*3.0/7.0);

RANKLtv(i+1)=RANKLt(OBpv(i+1),OBav(i+1),OCpv(i+1),pv(i+1),dv(i+1),fraccion(i+1),P_PTHi,disease1,disease2,disease3,Tv(i+1));

% Se actualiza la cola
SUMAVF=0.0;
for j=tresid/DeltaT:-1:2
    VFPREV(j)=VFPREV(j-1)*(1.0-KRESt*OCav(i+1)*DeltaT/(1-pv(i+1)));
    if VFPREV(j) < 1e-13
        VFPREV(j)=0.0;
    end
    SUMAVF=SUMAVF+VFPREV(j);
end
VFPREV(1)=KFORM*OBav(i+1)*DeltaT;
SUMAVF=SUMAVF+VFPREV(1);
VFPREV(tresid/DeltaT+1)=(1-pv(i+1))-SUMAVF; % Este elemento final de la cola guarda el resto, lo que falta para que todos los elementos de VFPREV sumen (1-p)=BVTv

% Si las poblaciones son negativas se ponen a 0
if OBpv(i+1)<0
    OBpv(i+1)=0;
end
if OBav(i+1)<0
    OBav(i+1)=0;
end
if OCpv(i+1)<0
    OCpv(i+1)=0;
end
if OCav(i+1)<0
    OCav(i+1)=0;
end
if pv(i+1)<0.001
    pv(i+1)=0.001;
end
if pv(i+1)>0.999
    pv(i+1)=0.999;
end
if Tv(i+1)<0
    Tv(i+1)=0;
end
end

```

```

figure(1)
plot(OBav/OBav(1))
figure(2)
plot(OBpv/OBpv(1))
figure(3)
plot(OCpv/OCpv(1))
figure(4)
plot(OCav/OCav(1))
figure(5)
plot(pv)
figure(6)
plot(dv)
figure(7)
plot(fraccion)
figure(8)
plot(RANKv)
figure(9)
plot(RANKLtv)
figure(10)
plot(OBav/OCav)
figure(11)
plot(Tv)

save('symbolicPivonka9b.mat','OBpv','OBav','OCpv','OCav','pv','dv','fraccion','VM','RANKv','RANKLtv',
'Tv')
%save('vfpPrev-tras desuso (20 MPa) variando en step desde 30 MPa.mat','VFPREV')

term1=double(K_OPG_RANKL*OPG(OBav(length(OBav)),0,1))
term2=double(K_RANK_RANKL*N_OCp_RANK(1)*OCpv(length(OBav)))
term3=double(PIact(TGFB(OCav(length(OBav)))/K_actOBu_TGFB))
term4=double(PIrep(TGFB(OCav(length(OBav)))/K_repOBp_TGFB))
double(TGFB(OCav(length(OBav))))
OPG_final=double(OPGtv(length(OBav))) %Modificación
term_A=double(RANKL2(OBpv(length(OBav)),pv(length(OBav)),0,fraccion(length(OBav)),0,1))
term_B=double(1+K_OPG_RANKL*OPG_final)

```

**“symbolicPivonka9e”**

%TFG Ana Carrasco Mantis, GITI, ETSI Sevilla, curso 2016/2017

%Adición de las células tumorales a partir del 8e

%Diferencias con symbolicPivonka8d.m

%La tensión se define como una variable para poder cambiarla con el tiempo

```
clear
clc
close all
```

% P.Pivonka et al./Engineering Structures 47 (2013) 134–147

% Constantes modelo Pivonka

%pM =  $6.02214 \times 10^5$ ; %Se usa el n°células/mm<sup>3</sup> ó n°moléculas/mm<sup>3</sup> como unidad de concentración

pM=1; %Se usa el picomolar como unidad de concentración

% Las variables dis miden el avance de la enfermedad, con posibilidad de distintas

% influencias en cada parámetro

syms OCp OCa OBp OBa dis1 dis2 dis3 T; %Incluimos las células tumorales

DOBu = 0.7;

DOBp = 0.166;

AOBa = 0.211; %Anteriormente ha usado 0.111/day

P\_OBp = 0.007; %Antes usaba 0.021

DOCu = 0.42; %Antes usaba 4.2

DOCp = 2.1;

AOCa = 5.65;

K\_actOBu\_TGFB =  $(5.63 \times 10^{-4}) \cdot pM \cdot 0.0183$ ; %Mismo valor que en 2013. Nosotros usábamos antes  $5.63 \times 10^{-6}$

K\_repOBp\_TGFB =  $(1.89 \times 10^{-3}) \cdot pM \cdot 0.0183$ ; %Nosotros usábamos antes  $1.75 \times 10^{-6}$  y en el arto de 2013  $1.75 \times 10^{-4}$

K\_actOCa\_TGFB =  $(5.63 \times 10^{-4}) \cdot pM \cdot 0.0183$ ; %Mismo valor que en 2013. Nosotros usábamos antes  $5.63 \times 10^{-6}$

K\_actOB\_PTH =  $150 \cdot pM$ ;

K\_repOB\_PTH =  $0.222 \cdot pM$ ;

%K\_actOC\_RANKL =  $16.65 \cdot pM$ ; %En el artículo de Lerebours y Pivonka (2016)

K\_actOC\_RANKL =  $5.68 \cdot pM / 20$ ; %El valor usado antes en los modelos hasta 2013

K\_OPG\_RANKL =  $0.001 / pM$ ;

K\_RANK\_RANKL =  $0.034 / pM$ ;

PI\_actOCu\_MCSF = 0.5;

%Simulación de osteoporosis

factor\_dis1=1; % Se multiplica (o divide) una constante por este factor para simular la osteoporosis

factor\_dis2=1;

factor\_dis3=1;

t\_dis=100; % El factor se incrementará en forma de rampa desde el día 0 hasta el día t\_dis. Luego permanece cte.



```

N_OCp_RANK(dis1) = 1e4*dis1;    % Número de receptores RANK por OCp *1 para osteoporosis
B_RANKL(dis2) = 1.68e2*pM*dis2;%*10; % Velocidad de producción de RANKL 100% *1 para
osteoporosis
                                % Antes se usaba 1.68e2 pero con una formulación distinta
N_OBp_RANKL = 2.7e6;    % Máximo número de RANKL por OBp. No se especifica en el arto de
2016. Se mantiene el valor
D_RANKL = 10;    % Velocidad de degradación del RANKL

D_OPG = 0.35;    % Velocidad de degradación del OPG
B_OBa_OPG(dis3) = 1.63e8/dis3*0.01; % Velocidad de producción de OPG por OBa. Antes 1.62e8
OPGmax = 2e8*pM;
P_OPGd = 0;    % OPG administrado externamente

D_PTH = 86;    % Velocidad de degradación del PTH
B_PTH = 250*pM;    % Producción sistémica de PTH
P_PTHd = 0*pM;    % PTH administrado externamente (o producido de manera anómala,
osteoporosis)
t1 = 4;    % Número de días seguidos que se administra el PTH
t2 = 10;    % Número de días que se descansa en el tratamiento

D_TGFB = 2;    % Velocidad de degradación del TGF
P_TGFBd = 0;    % TGF administrado externamente (expresado en pM)
N_TGFB_BONE = 0.01*pM;    % Concentración de TGF en la matriz ósea

KRES = 5.6366/pM/10;    %Si se divide por 10 es para tener en cuenta que los osteoclastos son
multinucleados
KFORM = 0.1325/pM;

p0 = 0.05;    % Porosidad de referencia para calcular SV0

syms p;
Sv1(p) = 32.26*p - 93.94*p^2 + 133.96*p^3 - 101.04*p^4 + 28.76*p^5;
Sv(p) = (heaviside(p)-heaviside(p-1))*Sv1(p);
Sv0 = Sv(p0);

%Exponentes de la regulación geométrica
k_OBu=0.25;
k_OBp=0;
k_OCu=1;
k_OCp=0;

gOBu(p) = (Sv(p)/Sv0)^k_OBu;
gOBp(p) = (Sv(p)/Sv0)^k_OBp;
gOCu(p) = (Sv(p)/Sv0)^k_OCu;
gOCp(p) = (Sv(p)/Sv0)^k_OCp;

%Ctes para el cálculo del estímulo
EST0=0.015;    % microdeformaciones (cambia en este rutina)
mexp=4;    % Exponente del número de ciclos
%def0=0.0001;    % Deformación constante aplicada

%Ctes de la correlación de Hernández

KE=84370;    % Cte de la correlación de Hernández (MPa)
%alfa=0.7;    % Fracción de ceniza
%sigma=55;    % Tensión uniaxial aplicada (MPa) (valor nominal 30 MPa)

```

```

% En esta rutina se aplica una tensión
% variable

%Ctes para evaluar el daño (Artículo de Rueberg and García-Aznar (2005)
%sobre BMUs)
nciclos=10000;      % n° de ciclos diarios
lambda = 0.5;      % Influencia del estímulo en la proliferación de OBp

%Nuevas constantes de esta rutina. Influencia del daño y estímulo en la emisión de RANKL
%Estímulo. Función lineal con zona muerta
w=0.1*EST0;        % Ancho de la zona muerta
F1_max=50;         % Factor máximo por el que se multiplica B_RANKL (desuso total)
F1_min=0.1;        % Factor mínimo por el que se multiplica B_RANKL (sobrecarga)
cEST0=4;           % cEST0*EST0 es el valor de estímulo en el que se satura la respuesta con
F1_min
%Daño
d0=0.002;          % Daño de referencia, para el que B_RANKL no se ve alterado
F2_max=10;         % Factor máximo por el que se multiplica B_RANKL (daño=1)
F2_min=0.1;        % Factor mínimo por el que se multiplica B_RANKL (daño=0)
Fdano=50;          % Constante de la sigmoide. Cuanto más alta, más rápida es la transición de
F2_min a F2_max

%Ctes para la mineralización
tresid = 1000;      % Tiempo de residencia del tejido en días
XMINMAX = 0.72 ;    % Fracción de ceniza máxima
DT=22;             % Mineralization lag time;
MINP=5;            % Días que dura la mineralización primaria
XKAPPA = 0.007;     % Parámetro de velocidad de la mineralización (nominal 0.007)

OBu = 0.005*pM;
OCu = 0.005*pM;

DeltaT=1/2;        % Tiempo de integración

%Ctes por la adición de las células tumorales

%De saturación
Tsat1=1e-2;
Tsat2=1e-2;
Tsat3=1e-2;
Tsat4=1e-2;
Tsat5=1e-2;

%Necesarias para la estabilidad debido al crecimiento exponencial
k1=0.99;
k2=0.99;
k3=0.99;
k4=0.99;
k5=0.99;

%Proliferación y apoptosis de T, en células/día, valores de Koenders y Saso
Pt=0.3;
At=0.1;

%Exponente que representa la agudeza de las comunicaciones, Koenders y Saso
gtc=0.5; %Por ejemplo, estos valores

```

```
gtt=0.5;
```

```
%Cte necesaria para introducir la ecuación de Koenders y Saso de T en este
```

```
%programa (UNIDADES!!!) ku=densidadBMU/6.02214*10^5
```

```
ku=6.0839*10^(-8);
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```
C(1)=DOBu;
```

```
C(2)=DOBP;
```

```
C(3)=AOBa;
```

```
C(4)=P_OBP;
```

```
C(5)=DOCu;
```

```
C(6)=DOCP;
```

```
C(7)=AOCa;
```

```
C(8)=K_actOBu_TGFB;
```

```
C(9)=K_repOBp_TGFB;
```

```
C(10)=K_actOCa_TGFB;
```

```
C(11)=K_actOB_PTH;
```

```
C(12)=K_repOB_PTH;
```

```
C(13)=K_actOC_RANKL;
```

```
C(14)=K_OPG_RANKL;
```

```
C(15)=K_RANK_RANKL;
```

```
C(16)=PI_actOCu_MCSF;
```

```
C(17)=factor_dis1;
```

```
C(18)=factor_dis2;
```

```
C(19)=factor_dis3;
```

```
C(20)=t_dis;
```

```
C(21)=N_OCp_RANK(1);
```

```
C(22)=B_RANKL(1);
```

```
C(23)=N_OBP_RANKL;
```

```
C(24)=D_RANKL;
```

```
C(25)=D_OPG;
```

```
C(26)=B_OBa_OPG(1);
```

```
C(27)=OPGmax;
```

```
C(28)=P_OPGd;
```

```
C(29)=D_PTH;
```

```
C(30)=B_PTH;
```

```
C(31)=P_PTHd;
```

```
C(32)=t1;
```

```
C(33)=t2;
```

```
C(34)=D_TGFB;
```

```
C(35)=P_TGFBd;
```

```
C(36)=N_TGFB_BONE;
```

```
C(37)=KRES;
```

```
C(38)=KFORM;
```

```
C(39)=p0;
```

```
C(40)=k_OBu;
```

```
C(41)=k_OBP;
```

```
C(42)=k_OCu;
```

```
C(43)=k_OCp;
```

```
C(44)=EST0;
```

```
C(45)=mexp;
```

```
%C(46)=sigma;
```

```
C(46)=0;
```

```
C(47)=nciclos;
```

```

C(48)=lambda;
C(49)=w;
C(50)=F1_max;
C(51)=F1_min;
C(52)=cEST0;
C(53)=d0;
C(54)=F2_max;
C(55)=F2_min;
C(56)=Fdano;
C(57)=tresid;
C(58)=XMINMAX;
C(59)=DT;
C(60)=MINP;
C(61)=XKAPPA;
C(62)=OBu;
C(63)=OCu;
C(64)=DeltaT;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
syms x k d P_PTH alfa sigma;
PIact(x) = x/(1 + x);
PIrep(x) = 1/(1 + x);
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Modificación de este archivo
F_RANKL1(x) = RANKLestimulo(x,EST0,w,F1_max,F1_min,cEST0); % Función que evalúa si el
estímulo es de desusoF_RANKL2(d) = kappa2 * d *(heaviside(d)-heaviside(d - 1)); % Función de
emisión de RANKL en función del daño
F_RANKL2(d) = RANKLdano(d,d0,F2_max,F2_min,Fdano);
%P_RANKL(x,d) = P_RANKL1(x) + P_RANKL2(d);
%P_RANKL(x,d) = 0; % No hay producción externa de RANKL
P_RANKL = 0;
F_RANKL(x,d) = F_RANKL1(x) * F_RANKL2(d); % Ahora se define una función que va a multiplicar a
beta RANKL (la producción celular de RANKL)
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
def(x,d,alfa,sigma) = sigma / ((1-d)*KE*(alfa^2.74)*(1-x)^2.58); % En esta rutina se aplica tensión
constante
%def(x,d,alfa) = def0*(1-d)^0; % En esta rutina se aplica def. constante
EST(x,d,alfa,sigma) = def(x,d,alfa,sigma)*nciclos^(1/mexp); % Se cambia en esta rutina
EST1(k) = (1+1/k)*EST0;
PIest(x,k) = 1/2 +(k/2*(x-1)*(heaviside(x-1)-heaviside(x-EST1(k)/EST0)) + 1/2 * heaviside(x-
EST1(k)/EST0) );

TGFB(OCa) = (N_TGFB_BONE*KRES*OCa + P_TGFBd)/D_TGFB;
PTH(P_PTH) = (B_PTH + P_PTH)/D_PTH; % CTE, pero con administración externa que puede ser
variable
OPG(OBa,P_PTH,dis3) =
(B_OBa_OPG(dis3)*OBa*PIrep(PTH(P_PTH)/K_repOB_PTH)+P_OPGd)/(B_OBa_OPG(dis3)*OBa*P
Irep(PTH(P_PTH)/K_repOB_PTH)/OPGmax+D_OPG);
RANKLeff(OBp,P_PTH) = N_OBp_RANKL*OBp*PIact(PTH(P_PTH)/K_actOB_PTH);
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Modificación de este archivo
RANKL1(OBp,p,d,alfa,P_PTH,dis2,sigma) =
RANKLeff(OBp,P_PTH)*(B_RANKL(dis2)*F_RANKL(EST(p,d,alfa,sigma),d)*OBp+P_RANKL);

```

```

RANKL2(OBp,p,d,alfa,P_PTH,dis2,sigma) =
RANKL1(OBp,p,d,alfa,P_PTH,dis2,sigma)/(B_RANKL(dis2)*F_RANKL(EST(p,d,alfa,sigma),d)*OBp
+D_RANKL*RANKLeff(OBp,P_PTH));
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
RANKL(OBp,OBa,OCp,p,d,alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma) =
RANKL2(OBp,p,d,alfa,P_PTH,dis2,sigma)/(1+K_OPG_RANKL*OPG(OBa,P_PTH,dis3)+K_RANK_R
ANKL*N_OCp_RANK(dis1)*OCp);

RANKLt(OBp,OBa,OCp,p,d,alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T)=RANKL(OBp,OBa,OCp,p,d,alfa,P_PT
H,dis1,dis2,dis3,sigma)*(1+k3*triangularPulse(0, Tsat3, inf, T));
OPGt(OBa,P_PTH,dis3,T)=OPG(OBa,P_PTH,dis3)*(1-k4*triangularPulse(0, Tsat4, inf, T));

T1(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,dis1,dis2,dis3)=DOBu*OBu*PIact(TGFB(OCa)/K_actOBu_TGFB)*gOBu(p);
T2(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,T)=DOBP*(1-k1*triangularPulse(0, Tsat1, inf,
T))*OBp*PIrep(TGFB(OCa)/K_repOBp_TGFB)*gOBp(p);
T3(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,dis1,dis2,dis3,sigma)=P_OBp*OBp*PIest(EST(p,d,alfa,sigma)/EST0, lambda);
T4(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,T)=AOBa*(1+k2*triangularPulse(0, Tsat2, inf,
T))*OBa;
%Cambios efectuados en la rutina symbolicPivonka8e. T5,T6 dependen de sigma
T5(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T)=DOCu*OCu*PIact(K_RANK_RANKL*N_OCp_RANK(dis1)*OCp
*RANKLt(OBp,OBa,OCp,p,d,alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T)/K_actOC_RANKL)*PI_actOCu_MC
SF*gOCu(p);
T6(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T)=DOCp*OCp*PIact(K_RANK_RANKL*N_OCp_RANK(dis1)*OCp
*RANKLt(OBp,OBa,OCp,p,d,alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T)/K_actOC_RANKL)*gOCp(p);
T7(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3)=AOCa*OCa*PIact(TGFB(OCa)/K_actOCa_TGFB);

Ff(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,sigma,T) = T1(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,dis1,dis2,dis3) - T2(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,T) + T3(OBp, OBa, OCp, OCa, p,
d, alfa,dis1,dis2,dis3,sigma);
Fg(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,sigma,T) = T2(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,dis1,dis2,dis3,T) - T4(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,T);
Fh(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T) = T5(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T) - T6(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T);
Fi(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T) = T6(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d,
alfa,P_PTH,dis1,dis2,dis3,sigma,T) - T7(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3);
Fj(OBp, OBa, OCp, OCa, p, d, alfa,dis1,dis2,dis3,sigma,T) = KRES*(1+k5*triangularPulse(0, Tsat5, inf,
T))*OCa - KFORM*OBa;
%Evolución temporal de T
Fk(OCa,T)=Pt*OCa^(gtc)*T^(gtt)*ku^(1-gtc-gtt)-At*T; %Unidades Koenders y Saso, Pivonka 2013

%%
% Punto de partida de la simulación. Es el punto de equilibrio de la
% simulación anterior, sin PTH y sin osteoporosis
load('symbolicPivonka8e1_38.mat')
tamano=length(dv);
% dv0=0.002;
% pv0=0.05;
% OBpv0=5.e-4;
% OBav0=3.e-4;
% OCpv0=6.e-4;
% OCav0=9.e-5;

```

```

dv0=dv(tamano);
pv0=pv(tamano);
OBpv0=OBpv(tamano);
OBav0=OBav(tamano);
OCpv0=OCpv(tamano);
OCav0=OCav(tamano);
Tv0=1e-5; %Células tumorales, valor inicial
VM0=VM(tamano); %Fracción volumétrica de mineral
fraccion0=fraccion(tamano); %Fracción de ceniza

clear('dv','fraccion','OBav','OBpv','OCav','OCpv','pv','VM')

nsteps=1000/DeltaT; % N° de períodos analizados N°días/DeltaTdv=zeros(nsteps,1); (nominal (1460
días, 4 años)

dv=zeros(nsteps,1);
pv=zeros(nsteps,1);
OBav=zeros(nsteps,1);
OBpv=zeros(nsteps,1);
OCpv=zeros(nsteps,1);
OCav=zeros(nsteps,1);
Tv=zeros(nsteps,1); %Células tumorales
VM=zeros(nsteps,1);
fraccion=zeros(nsteps,1);
RANKv=zeros(nsteps,1);
RANKLtv=zeros(nsteps,1); %Modificación RANKL y OPG por T
TGFBv=zeros(nsteps,1);
OPGtv=zeros(nsteps,1);

dv(1)=dv0;
pv(1)=pv0;
OBpv(1)=OBpv0;
OBav(1)=OBav0;
OCpv(1)=OCpv0;
OCav(1)=OCav0;
Tv(1)=Tv0; %Células tumorales
VM(1)=VM0;
fraccion(1)=fraccion0;
RANKv(1)=N_OCp_RANK(1)*OCpv(1);
tension_nominal=43; %La que consigue el equilibrio de remodelación
%Modificación RANKL y OPG por T
RANKLtv(1)=RANKLt(OBpv0,OBav0,OCpv0,pv0,dv0,fraccion0,P_PTHd,1,1,1,tension_nominal,Tv0);
TGFBv(1)=TGFB(OCav0);
OPGtv(1)=OPGt(OBav0,0,1,Tv0);
defv(1)=def(pv0,dv0,fraccion0,tension_nominal);
% Se inicializa la cola que guarda la cantidad de tejido formada en la historia reciente
% En este caso se importa de una simulación anterior
%load('vfprev.mat')
%%
%Función que define la tensión
tension1=38;
tension2=38;
nsteps2=nsteps*0.5; %Step en el que cambia de tension1 a tension2
ftension(x)=tension1*(heaviside(x)-heaviside(x-nsteps2))+tension2*heaviside(x-nsteps2);

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

nciclos2=nciclos*DeltaT;
for i=1:nsteps-1
    tension=ftension(i);
    dia=double(floor(i*DeltaT))+1;
    P_PTHi=P_PTHd*intermitente(t1,t2,dia);
    disease1=1+(factor_dis1-1)*triangularPulse(0,t_dis,Inf,dia);
    disease2=1+(factor_dis2-1)*triangularPulse(0,t_dis,Inf,dia);
    disease3=1+(factor_dis3-1)*triangularPulse(0,t_dis,Inf,dia);
    KRESt=KRES*(1+k5*triangularPulse(0, Tsat5, inf, Tv(i)));
    dv(i+1)= dano2( dv(i) , def(pv(i),dv(i),fraccion(i),tension) , nciclos2 , KRES , OCav(i) , fraccion(i) );
    OBpv(i+1)=OBpv(i) + Ff(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
fraccion(i),disease1,disease2,disease3,tension,Tv(i))*DeltaT;
    OBav(i+1)=OBav(i) + Fg(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
fraccion(i),disease1,disease2,disease3,tension,Tv(i))*DeltaT;
    OCpv(i+1)=OCpv(i) + Fh(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
fraccion(i),P_PTHi,disease1,disease2,disease3,tension,Tv(i))*DeltaT;
    OCav(i+1)=OCav(i) + Fi(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
fraccion(i),P_PTHi,disease1,disease2,disease3,tension,Tv(i))*DeltaT;
    Tv(i+1)=Tv(i) + Fk(OCav(i) , Tv(i))*DeltaT; %Células tumorales
    pv(i+1) = pv(i) + Fj(OBpv(i), OBav(i), OCpv(i), OCav(i), pv(i), dv(i),
fraccion(i),disease1,disease2,disease3,tension,Tv(i))*DeltaT;
    RANKv(i+1)=N_OCp_RANK(disease1)*OCpv(i+1);
    TGFBv(i+1)=TGFB(OCav(i+1));
    OPGtv(i+1)=OPGt(OBav(i+1),P_PTHi,disease3,Tv(i+1));

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

#### % MINERALIZACIÓN

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

VM(i+1)=mineral(pv(i+1),KFORM,OBav(i+1),KRESt,OCav(i+1),tresid,VFPREV,VM(i),XMINMAX,D
T,MINP,XKAPPA,DeltaT);

```

```

fraccion(i+1)=3.2*VM(i+1)/(3.2*VM(i+1)+1.1*3.0/7.0);
defv(i+1)=def(pv(i+1),dv(i+1),fraccion(i+1),tension);
RANKLtv(i+1)=RANKLt(OBpv(i+1),OBav(i+1),OCpv(i+1),pv(i+1),dv(i+1),fraccion(i+1),P_PTHi,disea
se1,disease2,disease3,tension,Tv(i+1));

```

#### % Se actualiza la cola

```

SUMAVF=0.0;
for j=tresid/DeltaT:-1:2
    VFPREV(j)=VFPREV(j-1)*(1.0-KRESt*OCav(i+1)*DeltaT/(1-pv(i+1)));
    if VFPREV(j) < 1e-13
        VFPREV(j)=0.0;
    end
    SUMAVF=SUMAVF+VFPREV(j);
end
VFPREV(1)=KFORM*OBav(i+1)*DeltaT;
SUMAVF=SUMAVF+VFPREV(1);
VFPREV(tresid/DeltaT+1)=(1-pv(i+1))-SUMAVF; % Este elemento final de la cola guarda el resto, lo
que falta para que todos los elementos de VFPREV sumen (1-p)=BTV

```

```

% Si las poblaciones son negativas se ponen a 0

```

```

if OBpv(i+1)<0
    OBpv(i+1)=0;
end
if OBav(i+1)<0
    OBav(i+1)=0;
end
if OCpv(i+1)<0
    OCpv(i+1)=0;
end
if OCav(i+1)<0
    OCav(i+1)=0;
end
if pv(i+1)<0.001
    pv(i+1)=0.001;
end
if pv(i+1)>0.999
    pv(i+1)=0.999;
end
if Tv(i+1)<0 %Células tumorales, se pueden contemplar dos escenarios posibles
    Tv(i+1)=0;
end
end

figure(12)
plot(OBpv/OBpv(1))
figure(13)
plot(OBav/OBav(1))
figure(14)
plot(OCpv/OCpv(1))
figure(15)
plot(OCav/OCav(1))
figure(16)
plot(pv)
figure(17)
plot(dv)
figure(18)
plot(fraccion)
figure(19)
plot(RANKv)
figure(20)
plot(RANKLtv)
figure(21)
plot(OBav/OCav)
figure(22)
plot(defv)
figure(23) %Representación
plot(Tv)

%save('symbolicPivonka8c1_OBu_OCu_0.01_TGfX0.032.mat','C','OBpv','OBav','OCpv','OCav','pv','dv','
fraccion','VM','RANKv','RANKLv','VFPREV')
save('symbolicPivonka9e.mat','C','OBpv','OBav','OCpv','OCav','pv','dv','fraccion','VM','RANKv','RANKL
tv','VFPREV','defv','Tv')
%save('vfpvprev-tras desuso (20 MPa) variando en step desde 30 MPa.mat','VFPREV')
term1=double(K_OPG_RANKL*OPG(OBav(length(OBav)),0,1))
term2=double(K_RANK_RANKL*N_OCp_RANK(1)*OCpv(length(OBav)))
term3=double(Plact(TGFB(OCav(length(OBav)))/K_actOBu_TGFB))

```



```
term4=double(PIrep(TGFB(OCav(length(OBav)))/K_repOBp_TGFB))
double(TGFB(OCav(length(OBav))))
OPG_final=double(OPGtv(length(OBav)))
term_A=double(RANKL2(OBpv(length(OBav)),pv(length(OBav)),0,fraccion(length(OBav)),0,1,tension)
)
term_B=double(1+K_OPG_RANKL*OPG_final)

F_RANKL1(EST(pv(length(pv)),dv(length(pv)),fraccion(length(pv)),tension))
```

# MODELOS DE POBLACIONES CELULARES PARA SIMULAR EL CÁNCER DE HUESO

Ana Carrasco Mantis, *Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Sevilla, Septiembre de 2016*

**Resumen**—El aumento de la resorción ósea es la principal característica del mieloma múltiple, debido a la activación de los osteoclastos y a la inhibición de los osteoblastos. Las comunicaciones celulares autocrinas y paracrinan cobran importancia en dicha enfermedad. Como consecuencia, se producen lesiones líticas, es decir, destrucción de un área de hueso. Actualmente no hay cura, pero la enfermedad puede ser tratada para controlarla. De ahí la importancia de los modelos matemáticos que se presentan en este documento, entre otros, ya que permiten una mayor comprensión de los mecanismos involucrados en la enfermedad ósea del mieloma múltiple.

**Index Terms**—células mixtas, mieloma múltiple, osteoblasto, osteoclasto, poblaciones celulares, remodelación ósea.

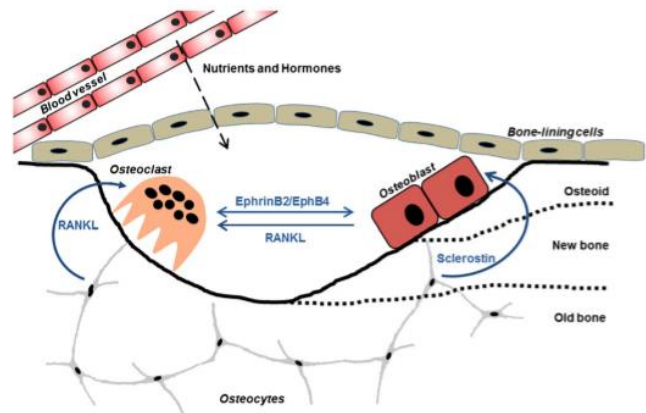


Figura 1: BMU

## I. INTRODUCCIÓN

La remodelación ósea se produce a través de la acción de un grupo de células en lo que se conoce como la unidad multicelular básica (BMU). El ciclo de remodelación se inicia con una fase de iniciación que incluye el reclutamiento de osteoclastos precursores, su diferenciación en osteoclastos maduros, así como la activación y el mantenimiento de la resorción ósea. Más tarde, la acción osteoclástica se inhibe y los osteoclastos se someten a la apoptosis, mientras que los osteoblastos son reclutados y comienzan a diferenciarse. Dicha fase de inversión es una transición de los osteoclastos a la actividad de los osteoblastos. La etapa final es la formación de hueso por los osteoblastos. Esta etapa dura más tiempo, ya que la formación de hueso es más lenta que la resorción ósea, e implica la formación de hueso nuevo y la mineralización así como la diferenciación terminal de los osteoblastos. La longitud del proceso de remodelación ósea varía según el lugar, menor en el hueso cortical que en el hueso esponjoso. La duración media de la fase de remodelación en el hueso esponjoso es de unos 200 días, con la mayoría de ese tiempo (aprox. 150 días) dedicados a la formación de hueso. A continuación, veremos cómo debido a la enfermedad ósea del Mieloma Múltiple se interrumpe el proceso de renovación natural del hueso y el papel que las comunicaciones celulares autocrinas y paracrinan juegan en dicha acción. Para ello, estudiaremos varios modelos matemáticos de poblaciones celulares en los que están presentes las células de mieloma. Por último, analizaremos las conclusiones que se desprenden de dichos modelos.

## II. REMODELACIÓN ÓSEA SANA

La remodelación ósea implica resorción de tejido mineralizado existente por los osteoclastos, seguido de formación de hueso nuevo por los osteoblastos. Además, proporciona acceso a almacenes de calcio y fósforo. La remodelación puede ser dirigida (por microdefectos estructurales) o aleatoria (cada parte del esqueleto se remodela periódicamente). Para su iniciación, los osteoclastos se diferencian de sus precursores y resorben hueso. Más tarde, los osteoblastos se diferencian de sus precursores y forman hueso. En un adulto joven y sano, los osteoblastos forman la misma cantidad de hueso que resorben los osteoclastos (se completa el ciclo).

La regulación de la remodelación ósea es compleja e implica la acción de numerosos factores: el activador receptor de NF- $\kappa$ B (complejo proteico implicado en la respuesta celular frente a estímulos como, por ejemplo, las citoquinas y que juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmune) RANK ha sido caracterizado y descrito como el sistema común efector final de la activación de los osteoclastos.

RANKL es producido principalmente por la línea osteoblástica y las células del estroma. El receptor para RANKL, RANK, es expresado por los osteoclastos precursores y maduros. La activación de RANK por RANKL da lugar a la diferenciación, formación, fusión y supervivencia de preosteoclastos. RANKL actúa directamente sobre

osteoclastos maduros induciendo la formación de anillos de actina y la activación de los osteoclastos maduros para resorber hueso.

OPG, osteoprotegerina, previene la interacción de RANKL con su receptor e inhibe la resorción ósea. Es segregada por las células del estroma y por otros tipos de células, incluyendo la línea osteoblástica.

El factor transformante de crecimiento, TGF $\beta$  incrementa la formación ósea mediante una acción directa sobre la diferenciación de los osteoblastos. Además, activa directamente la formación de los osteoclastos en la ausencia de los osteoblastos, pero inhibe la osteoclastogénesis en co-cultivos de osteoclastos y osteoblastos disminuyendo la expresión de RANKL en osteoblastos.

IGF, (insulin-like growth factor  $\beta$ ) secretada por osteoblastos y liberada por osteoclastos que reabsorben, activa la formación de los osteoblastos.

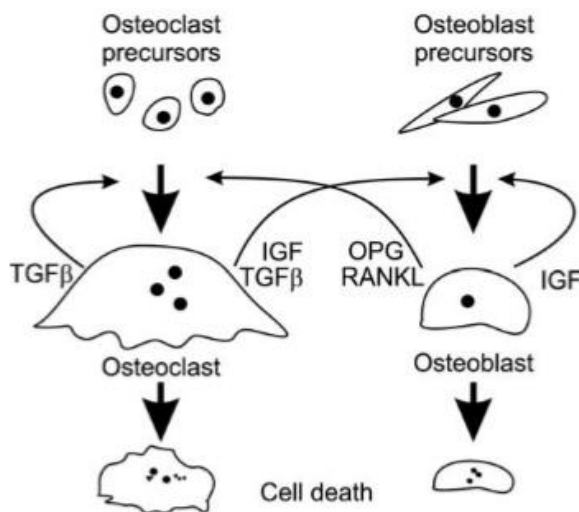


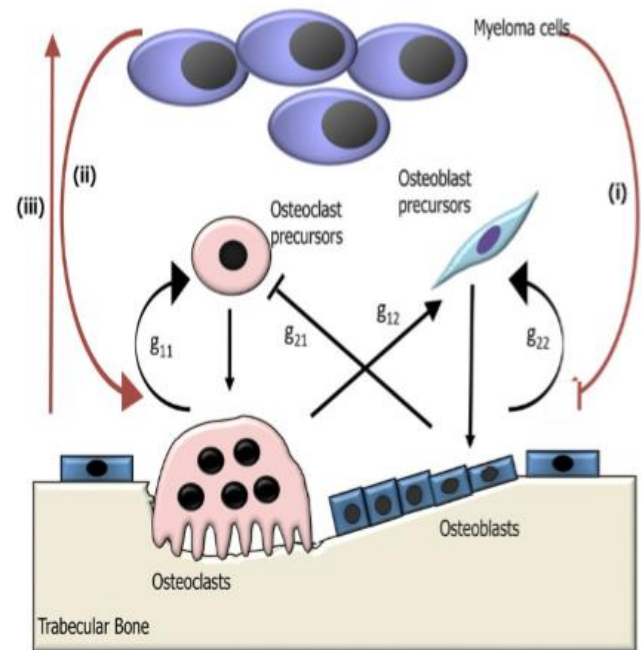
Figura 2: Remodelación Ósea

### III. MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna hematológica monoclonal de células B (tipo de glóbulo blanco que elabora anticuerpos. Son parte del sistema inmunitario que se forman a partir de las células madre en la médula ósea) que interfiere de manera destructiva con el proceso de renovación natural del hueso.

La neoplasia tiene una etapa en la que las células de mieloma están presentes y hay producción de paraproteína (inmunoglobina anormal que aparece en el suero de pacientes afectados de mieloma múltiple), pero no síntomas malignos, conocida como MGUS (Monoclonal Gammaopathy of Uncertain Significance). Más tarde, la enfermedad progresa lentamente y solo unos pocos síntomas se encuentran de forma intermitente, etapa conocida como mieloma latente. Finalmente, tiene lugar la enfermedad en forma sintomática.

Las comunicaciones paracrinas y autocrinas, donde son importantes las citoquinas de señalización, se llevan a cabo en las células óseas. La señalización paracrina es tal que la proliferación de osteoblastos se ve impedida por las células de mieloma y se promueve el crecimiento de osteoclastos.



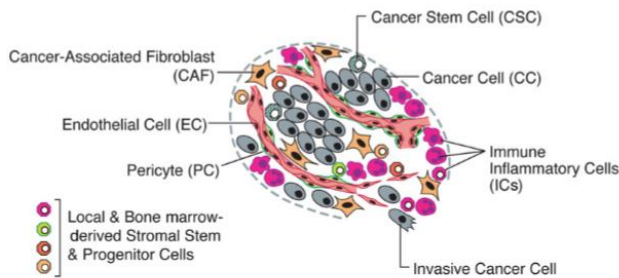
- (i) Myeloma cells inhibit osteoblasts
- (ii) Myeloma cells increase osteoclasts
- (iii) Bone resorption stimulates tumor growth

Figura 3: R.O. con Mieloma Múltiple

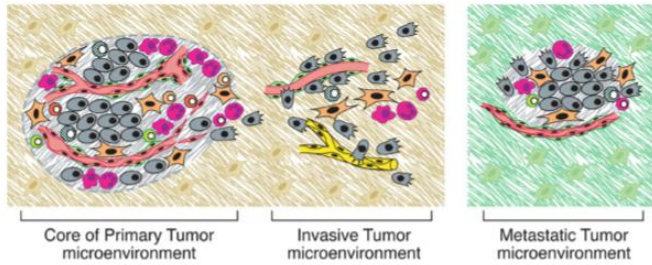
### IV. EL ENTORNO DEL TUMOR

Cada vez más, se piensa que los tumores pueden ser reconocidos como órganos cuya complejidad es del orden o superior que la complejidad del tejido normal sano. De esta forma, para la comprensión del tumor, es necesario el estudio de los tipos de células que se encuentran dentro de él.

Las células cancerígenas constituyen la base de la enfermedad. Inician el tumor, conduciendo las mutaciones del oncogén y los supresores del mismo. Por otro lado, están las células madre cancerígenas, subclase de células neoplásicas dentro de los tumores, caracterizadas por su habilidad para sembrar nuevos tumores mediante la inoculación en otros organismos.



*Figura 4: Célula cancerígena*



*Figura 5: Entorno del tumor*

## V. MODELOS DEL PROGRESO DE LA ENFERMEDAD

### A. Equilibrio Celular

A continuación, se presenta un modelo matemático del progreso de la enfermedad, basado en el estudio de Komarova et al. (2003) y llevado a cabo por Koenders y Saso (2016). En él, se toma un volumen que representa la unidad básica multicelular (BMU). El modelo matemático describe la evolución de la población de los osteoclastos C, osteoblastos B y células de mieloma, T en la BMU. La dependencia del tiempo se denota por la variable t. Las ecuaciones son las siguientes:

$$\begin{aligned}\frac{dC}{dt} &= \alpha_C C^{g_{CC}} B^{g_{CB}} (1 + h_{CT} T) - \beta_C C \\ \frac{dB}{dt} &= \alpha_B C^{g_{BC}} B^{g_{BB}} (1 - h_{BT} T) - \beta_B B \\ \frac{dT}{dt} &= \alpha_T C^{g_{TC}} T^{g_{TT}} - \beta_T T\end{aligned}\quad (1)$$

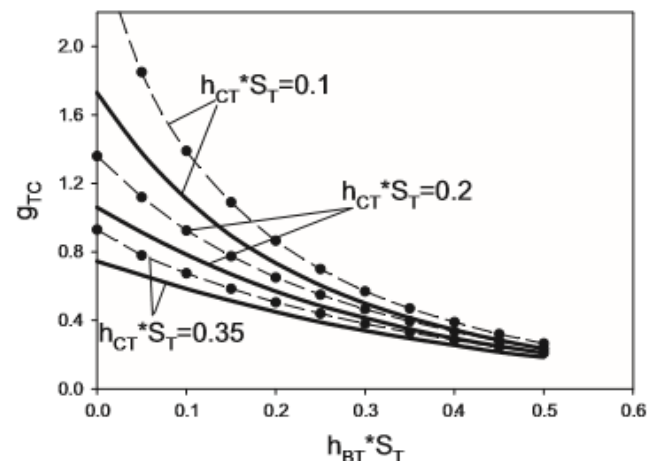
La agudeza de las comunicaciones paracrinas y autocrinas se representa con el exponente  $g$ : si es positivo, significa aumento y si es negativo, inhibición. Por ejemplo,  $g_{ij}$  indica la agudeza del crecimiento de  $i$  debido a la presencia de  $j$ . Cuando  $i=j$ , tenemos una comunicación autocrina, que es la que establece una célula consigo misma.  $\alpha$  y  $\beta$  son las tasas de crecimiento y decaimiento, en  $\left(\frac{\text{células}}{\text{día}}\right)$ , respectivamente. Los parámetros  $h_{CT}$  y  $h_{BT}$  son positivos y representan la mayor sensibilidad a la proliferación en los osteoclastos y la decadencia de los osteoblastos debido a la influencia de las

células de mieloma.

Mediante la variación de los coeficientes en las ecuaciones, se pueden estudiar muchos efectos. Para llevar a cabo este estudio, se obtiene el estado de equilibrio mediante la anulación del primer miembro del sistema de ecuaciones (1) y, a continuación, la solución para los números de población de las células que participan. Las cifras de población para el estado de equilibrio se denotan  $\bar{C}$ ,  $\bar{B}$  y  $\bar{T}$ .

En cualquier momento hay cerca de 100 veces más de osteoblastos que de osteoclastos (véase la diferencia entre la tasa de decaimiento de osteoclastos y la de osteoblastos). De la remodelación ósea sana, en la que osteoclastos y osteoblastos están en equilibrio, tomamos los siguientes valores:  $g_{CC} = 0,5$ ;  $g_{BB} = 0$ ;  $g_{CB} = -0,5$  y  $g_{BC} = 1$ , ya que no hay motivos para pensar que la presencia del mieloma interfiere en el normal funcionamiento de la interacción entre osteoclastos y osteoblastos. También,  $\alpha_C = 3$ ,  $\alpha_B = 4$ ,  $\beta_C = 0,2$  y  $\beta_B = 0,02$ . En la etapa de mieloma latente, el número de células tumorales ( $S_T$ ) es del orden de 10, en forma sintomática, aumenta en 100, ya que en esta etapa los efectos paracrinos son importantes. Inicialmente,  $g_{TC} = g_{TB} = 0$ ;  $g_{TT} = 0,5$ ;  $\bar{T} = 10 (\frac{\alpha_T}{\beta_T} = \sqrt{10})$ ; constante de tiempo correspondiente a un retorno al equilibrio después de una pequeña perturbación,  $\frac{2}{\beta_T}$ ;  $\beta_T = 0,1$ .

Una primera estimación de los valores de equilibrio se obtiene mediante la aproximación del sistema con  $g_{TC} = 0$ . Se lleva a cabo un procedimiento de iteración mediante Runge Kutta. Durante el tiempo de iteración se determina si el sistema muestra un comportamiento exponencial. De esta manera obtenemos un rango de parámetros donde el sistema es estable. En la Fig. (6), vemos que el modelo es estable para valores del exponente  $g_{TC}$  que sean más pequeños que el valor de las líneas. En la siguiente, se muestran los valores de osteoclastos, osteoblastos y células tumorales en una BMU relativos a sus valores saludables, como función de  $g_{TC}$ .



*Figura 6: Comportamiento exponencial*

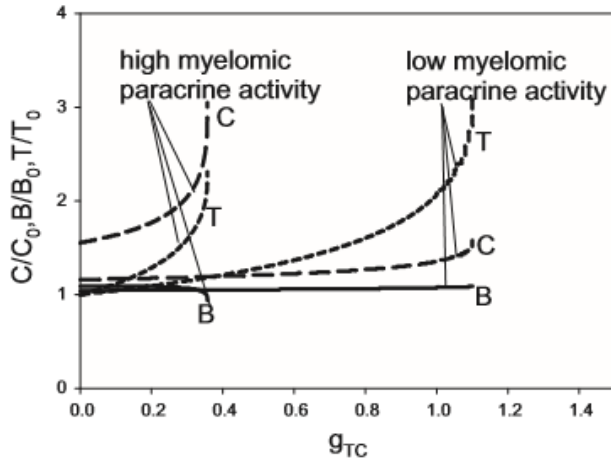


Figura 7: Valores de C, B y T con respecto a sus valores sanos como función de  $g_{TC}$ .

Los parámetros aquí se han elegido para mostrar el efecto del aumento de  $g_{TC}$ . Para valores pequeños de  $h_{CT} \cdot S_T = h_{BT} \cdot S_T$  las células tumorales muestran la mayor abundancia, mientras que los osteoblastos varían poco. Para valores grandes de  $h_{CT} \cdot S_T = h_{BT} \cdot S_T$ , son los osteoclastos los que muestran más crecimiento, mientras que los osteoblastos están fuertemente reducidos. Esto demuestra que dependiendo del mecanismo paracrina que domine, la enfermedad se exhibe de diferentes formas. Una pequeña perturbación fuera de equilibrio (causada, por ejemplo, por una lesión o una infección) será seguida por una restauración, que tiene una forma en tiempo como de acuerdo con  $e^{-\lambda t}$ .

Las siguientes figuras muestran una pequeña perturbación (10%) en la población de osteoclastos en el tiempo  $t = 0$ , y presentan la evolución de C, B y T con respecto a sus valores en equilibrio, “\*”. Fig. (8), muestra la situación en el caso donde no está presente el mieloma. En ella vemos que el equilibrio se alcanza tras unos 60 días. Fig. (9), cuando el mieloma está presente, tardando unos 100 días en volver el equilibrio.

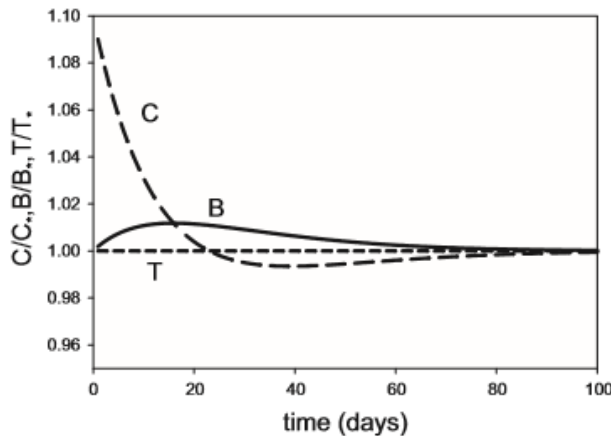


Figura 8: Perturbación en la población de C del 10% sin MM

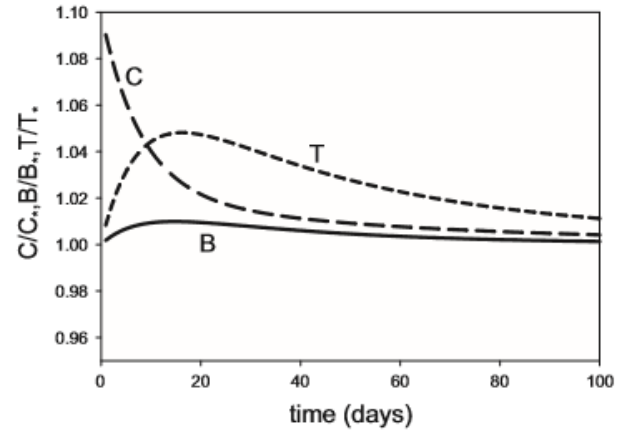


Figura 9: Perturbación en la población de C del 10% con MM

### B. Células Mixtas

Por otro lado, se lleva a cabo una extensión del modelo anterior en la que hay que tener en cuenta a las células mixtas (denotada como J en un BMU): fusión de un osteoclasto y una célula de mieloma. De este modo, el número de J es proporcional al número de T y C. Al mismo tiempo, cuando dicha célula se forma, un osteoclasto y una célula tumoral se restarán de sus respectivos conjuntos. No hay interacciones paracrinas, es una cuestión de encuentro físico: cuando la cubierta que protege a la remodelación ósea se interrumpe por algún motivo, quedando las células de mieloma cercanas a los osteoclastos. Matemáticamente:

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= \alpha_C C^{g_{CC}} B^{g_{CB}} (1 + h_{CT} T) - \beta_C C - \alpha_J CT \\ \frac{dB}{dt} &= \alpha_B C^{g_{BC}} B^{g_{BB}} (1 - h_{BT} T) - \beta_B B \\ \frac{dT}{dt} &= \alpha_T C^{g_{TC}} T^{g_{TT}} - \beta_T T - \alpha_J CT + \kappa J \\ \frac{dJ}{dt} &= \alpha_J CT - \beta_J J \end{aligned} \quad (2)$$

Donde:  $\alpha_J = 1 \times 10^{-3}$ ,  $\beta_J = 0,3$  y  $\kappa = 0,2$ .  $\kappa < \beta_J$  hace referencia al hecho de que una célula mixta puede sufrir disociación y apoptosis. En la etapa de MGUS de la enfermedad,  $J \sim 0,1$  y  $C \sim 2$ .

El resultado se muestra en la Fig. (6) (línea de puntos). La región estable es ampliada por la presencia de J, a lo que se suma un aumento de T y C, como se muestra en la siguiente figura:



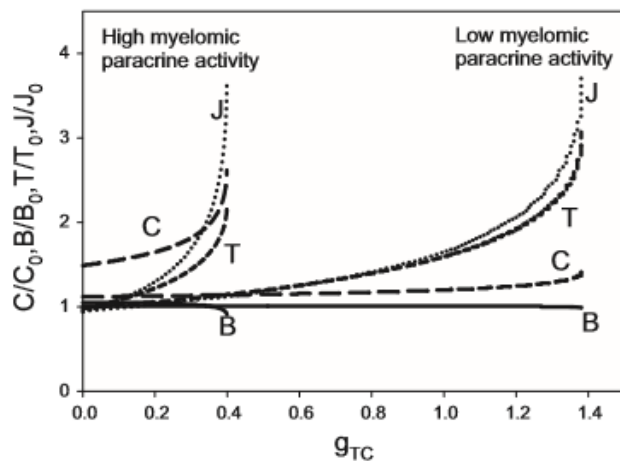


Figura 10: Valores de C, B, T y J con respecto a sus valores sanos como función de  $g_{TC}$ .

### C. Modelo óseo cero dimensional

A continuación, se presenta el estudio realizado por Ayati et al. (2010). Los parámetros del tumor dan paso a perturbaciones de los ciclos normales. Las variables son C (t), B (t), T (t) (densidad de las células de tumor en el tiempo t) y z (t) (para la masa ósea).  $L_T$  representa el máximo tamaño del tumor,  $\gamma_T$  es la tasa del crecimiento del tumor, r equivale a lo que en el modelo anterior habíamos llamado h y  $k_1$  y  $k_2$  son constantes. El subíndice 1 hace referencia a los osteoclastos y el 2 a los osteoblastos. Las ecuaciones son las siguientes:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} C(t) &= \alpha_1 C(t) \frac{g_{11}(1+r_{11} \frac{T(t)}{L_T})}{B(t)} \frac{g_{21}(1+r_{21} \frac{T(t)}{L_T})}{L_T} - \beta_1 C(t), \\ \frac{d}{dt} B(t) &= \alpha_2 C(t) \frac{g_{12}(1+r_{12} \frac{T(t)}{L_T})}{B(t)} \frac{g_{22}-r_{22} \frac{T(t)}{L_T}}{L_T} - \beta_2 B(t), \\ \frac{d}{dt} T(t) &= \gamma_T T(t) \log \left( \frac{L_T}{T(t)} \right), \\ \frac{d}{dt} z(t) &= -k_1 \max[0, C(t) - \bar{C}] + k_2 \max[0, B(t) - \bar{B}], \end{aligned} \quad (3)$$

La diferencia clave entre este modelo y el de Komarova et al. (2003) es la presencia de los términos  $r_{ij}T(t)/L_T$ , que acoplan la relación entre la densidad del tumor y su máximo tamaño a las leyes de la potencia para las interacciones entre osteoclastos y osteoblastos.

Llamamos  $\Phi$  a  $\beta_1(g_{11}(1+r_{11})-1) + \beta_2(g_{22}-r_{22}-1)$ .

Para  $\Phi < 0$ , los osteoclastos y los osteoblastos muestran oscilaciones amortiguadas que convergen al estado estacionario no trivial, el tumor crece hasta su máxima capacidad y la masa ósea converge con oscilaciones a cero.

Vemos cómo la carga del tumor se incrementa, cómo hay un incremento inicial tanto en osteoclastos como en osteoblastos, reflejando el intento del sistema de mantener una remodelación ósea normal. La amplitud de las oscilaciones en los osteoclastos disminuye con el tiempo, debido a la disminución de la masa ósea. Sin embargo, dicha amplitud es mayor que con la ausencia del tumor. De ahí la relación que tienen el aumento de los osteoclastos con el mieloma. Por el contrario, la amplitud de las oscilaciones de los osteoblastos es mucho menor con la presencia del tumor que sin ella y, comprobando con ello, la característica de la disminución de los osteoblastos con el tumor.

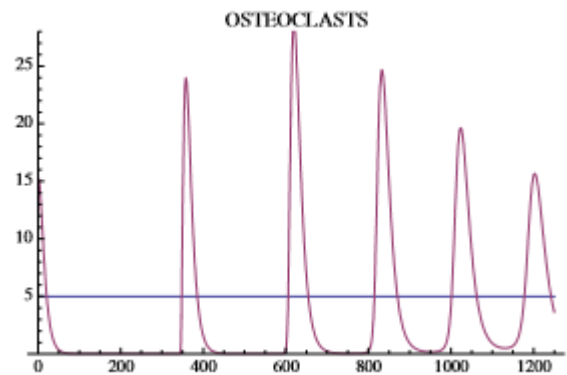


Figura 11: Población de C con la presencia del tumor

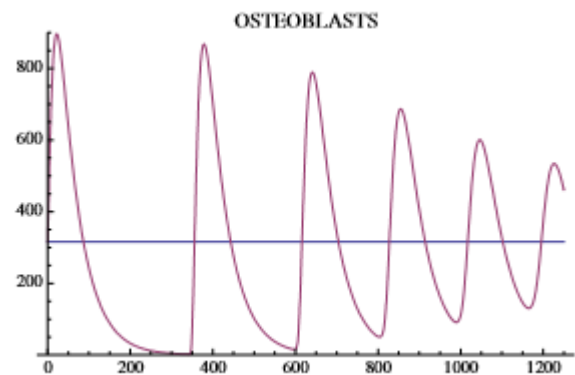


Figura 12: Población de B con la presencia del tumor

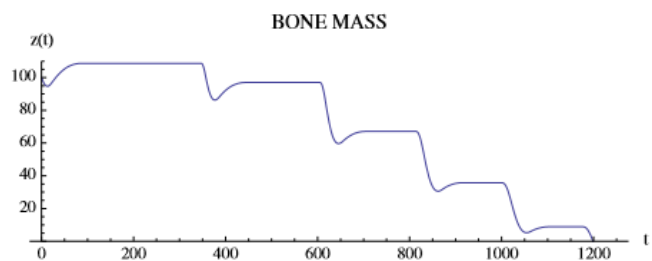


Figura 13: Evolución de la masa ósea

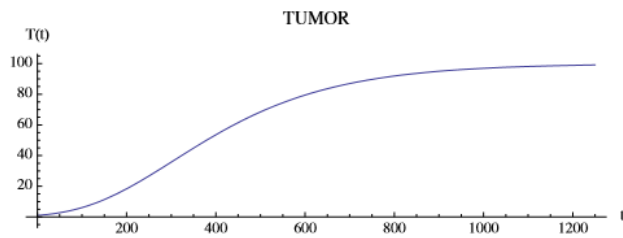


Figura 14: Evolución del tumor

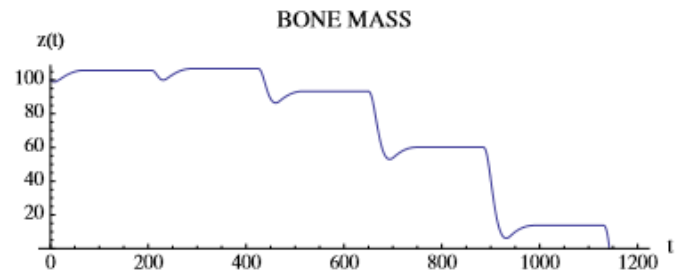


Figura 17: Evolución de la masa ósea

Veamos ahora el caso en el que  $\Phi > 0$ , cuya única diferencia es el valor de  $r_{11}$ , mayor en este caso.

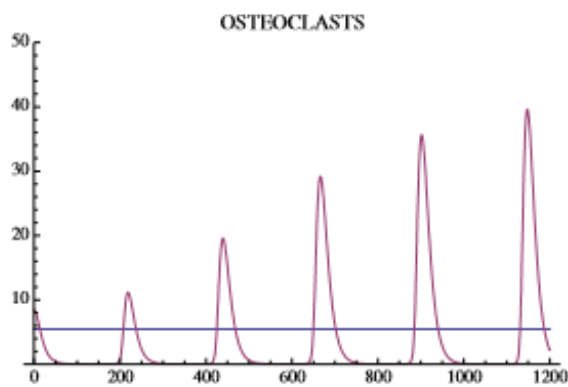


Figura 15: Población de C con la presencia del tumor

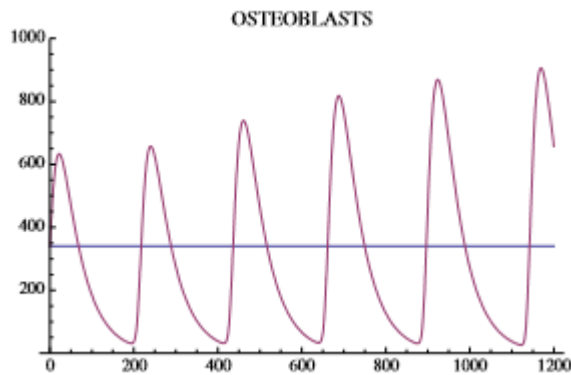


Figura 16: Población de B con la presencia del tumor

El comportamiento de las soluciones del modelo como una función de  $r_{11}$  y  $r_{22}$  depende de los autovalores del Jacobiano en el estado estacionario no trivial. Si el mayor de las partes reales de los autovalores es menor que cero, las soluciones convergen al estado estable no trivial con oscilaciones amortiguadas y si, por el contrario, es mayor que cero, las soluciones tienen oscilaciones inestables.

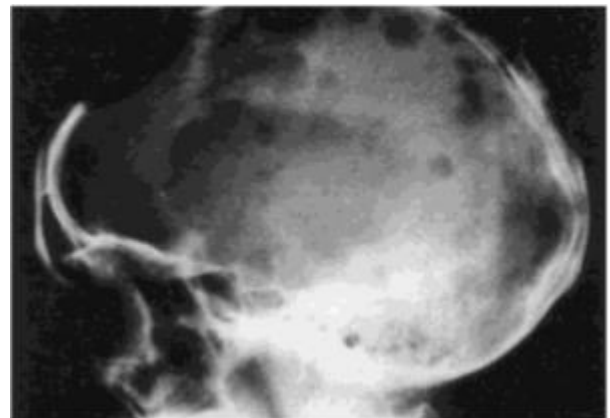


Figura 18: Lesiones líticas características del MM

#### D. Modelo óseo espacial y temporal

En este apartado, Ayati et al. (2010), toman un dominio espacial  $\Omega = [0, 1]$ , donde los osteoclastos, osteoblastos y las células tumorales se difunden. Las poblaciones celulares ahora dependen del tiempo y de una variable  $x \in \Omega$ :  $C(t, x)$ ,  $B(t, x)$  y  $T(t, x)$ . Las ecuaciones son las siguientes:

$$\frac{\partial}{\partial t} C(t, x) = \sigma_1 \frac{\partial^2}{\partial x^2} C(t, x) + \alpha_1 C(t, x) \frac{s_{11}(1+r_{11}) \frac{T(t, x)}{L_T}}{B(t, x)} \frac{s_{21}(1+r_{21}) \frac{T(t, x)}{L_T}}{B(t, x)} - \beta_1 C(t, x),$$

$$\frac{\partial}{\partial t} B(t, x) = \sigma_2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} B(t, x) + \alpha_2 C(t, x) \frac{s_{12}/(1+r_{12}) \frac{T(t, x)}{L_T}}{B(t, x)} \frac{s_{22}/(1+r_{22}) \frac{T(t, x)}{L_T}}{B(t, x)} - \beta_2 B(t, x),$$

$$\frac{\partial}{\partial t} T(t, x) = \sigma_4 \frac{\partial^2}{\partial x^2} T(t, x) + \gamma_T T(t, x) \log \left( \frac{L_T}{T(t, x)} \right),$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} z(t, x) = & \sigma_3 \frac{\partial^2}{\partial x^2} z(t, x) \\ & -k_1(x) \max[0, C(t, x) - \bar{C}(x)] \\ & +k_2(x) \max[0, B(t, x) - \bar{B}(x)], \end{aligned} \quad (4)$$

Donde,  $\sigma_1$  y  $\sigma_2$  son los parámetros espaciales,  $\sigma_3$  es el parámetro de masa ósea y  $\sigma_4$  es el coeficiente de difusión para el tumor.

Inicialmente, el tumor es pequeño y se encuentra en el lado derecho de  $\Omega$ . Con el tiempo, el tumor crece y los ciclos normales de C y B se interrumpen. La justificación es similar a la del modelo anterior. La masa ósea se agota a lo largo de  $\Omega$  y el tumor va creciendo.

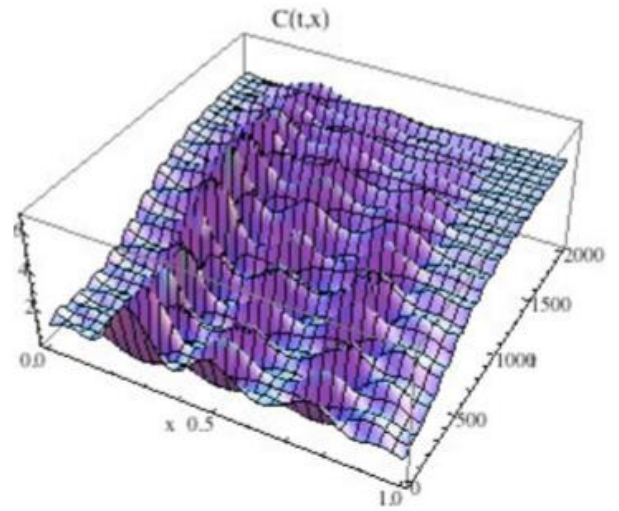


Figura 19: Evolución de C a través de  $\Omega$

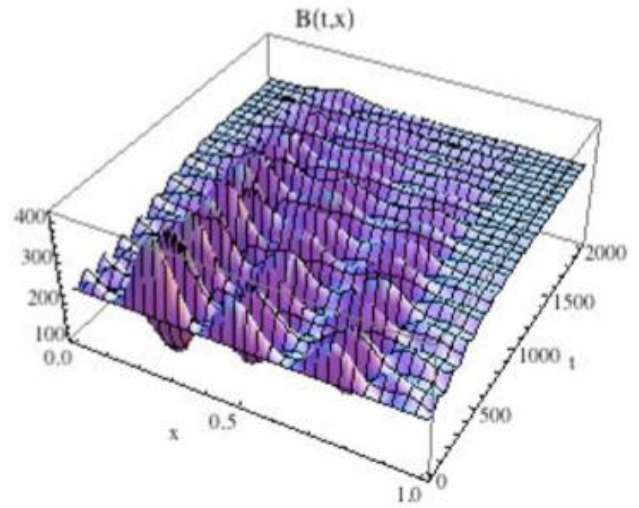


Figura 20: Evolución de B a través de  $\Omega$



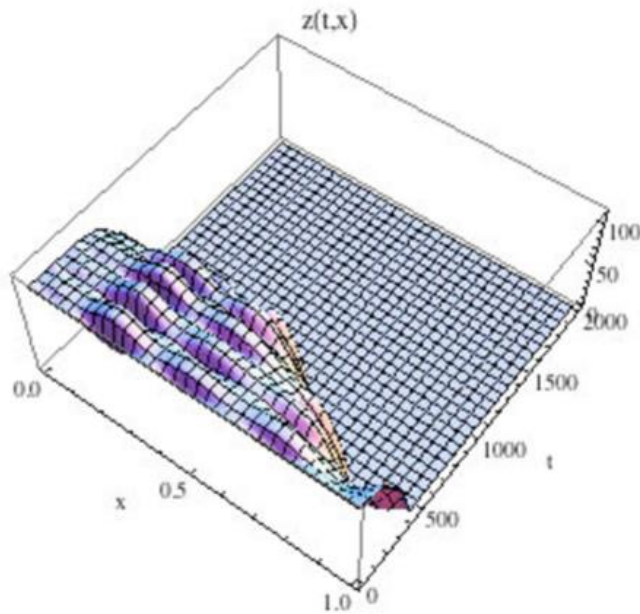


Figura 21: Evolución de la masa ósea a través de  $\Omega$

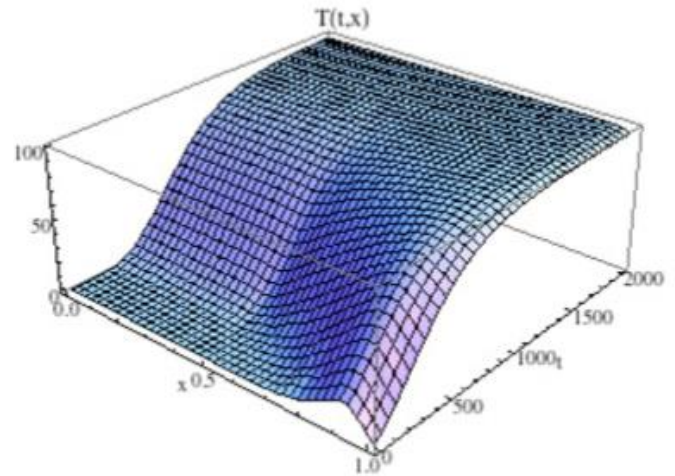


Figura 23: Evolución de  $T$  a través de  $\Omega$

## VI. RECAÍDA

En este apartado se realiza una simulación de una recaída de la enfermedad, utilizando el modelo (B). Para ello: todas las células de mieloma se eliminan, queda una pequeña población de células mixtas, las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos se llevan a sus valores sanos y las interacciones paracrinas se dejan sin cambios desde los valores que tenían antes de la eliminación de las células tumorales. Todo esto, llevado al modelo matemático, permite obtener los siguientes resultados:

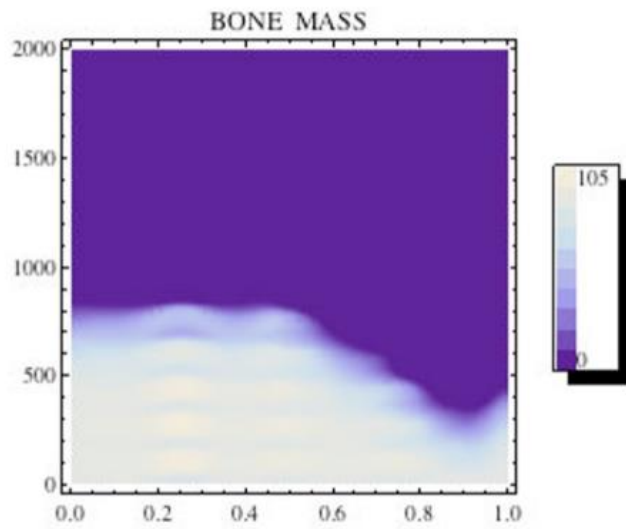


Figura 22: Masa ósea

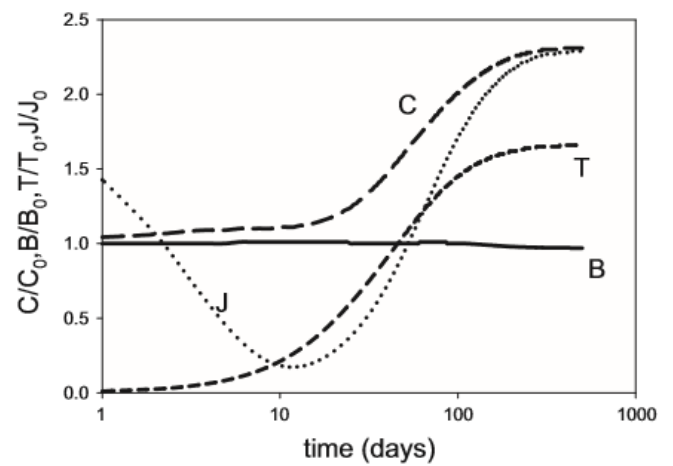


Figura 24: Recaída de la enfermedad ósea del mieloma múltiple

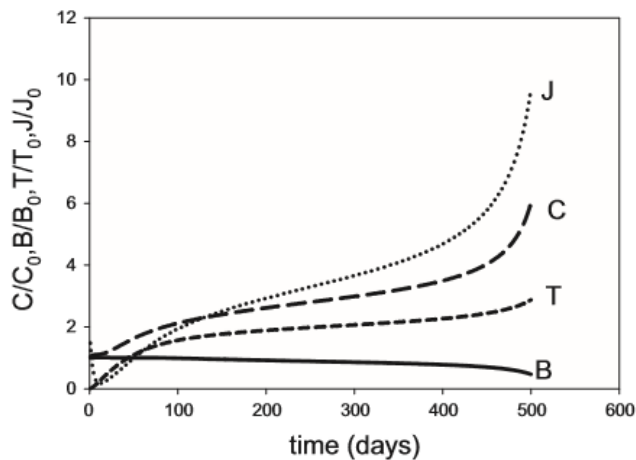


Figura 25: Recaída en la enfermedad. Exponente de  $g_{TC}$  mayor que en la figura anterior

El primer caso está cercano a la estabilidad, ya que la población tumoral se establece a un valor fijo, mientras que el segundo conduce a la inestabilidad, puesto que la población tumoral crece como función del tiempo.

Con las gráficas, podemos comprobar cómo después de más o menos un año y medio los valores de equilibrio vuelven. Sin embargo, tras unos 60 días, las células tumorales y los osteoclastos vuelven de nuevo.

Lo difícil, y a la vez triste de esta enfermedad, es que aunque temporalmente se puede reducir significativamente las células de mieloma, con el tiempo todos los pacientes recaen cuando un nuevo clon se desarrolla (es más resistente al tratamiento) y hereda los procesos de comunicación celular de su progenitor.

## VII. CONCLUSIONES

Gracias a los modelos matemáticos, se puede llegar a varias conclusiones beneficiosas para la comprensión del tema tratado, como son, por ejemplo:

- Las interacciones paracrinas entre osteoclastos, osteoblastos y células de mieloma están asociadas con el progreso de la enfermedad.
- Los mecanismos de regulación de las poblaciones celulares aquí presentadas son bastante complejos, no lineales.
- Se produce la formación de células mixtas en lesiones líticas: debido a la destrucción de un área de hueso, las células de mieloma y los osteoclastos quedan cercanas físicamente, produciéndose su fusión.



Figura 26: Lesión lítica

- Las células de mieloma contribuyen a aumentar la expresión de RANKL y, como consecuencia, la actividad de los osteoclastos.

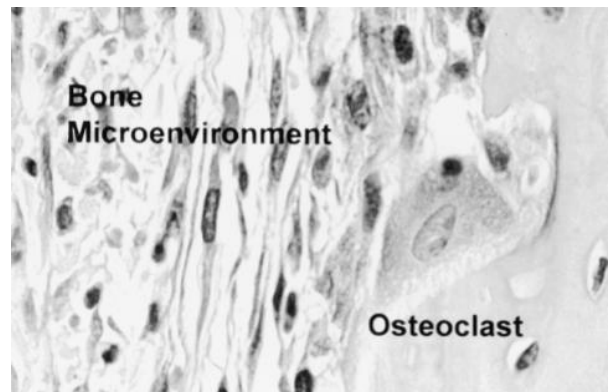


Figura 27: Osteoclastos y entorno óseo

- El factor autocrino osteoclástico regula el comportamiento dinámico del sistema, según Komarova et al. (2003): Valores negativos o positivos pequeños dan lugar a un único ciclo de remodelación. Cuando está comprendido entre 0,8 y 1,1; muestra oscilaciones amortiguadas o sostenidas. Cuando incrementa su valor, da lugar a oscilaciones cuya amplitud se incrementa y finalmente el sistema llega a ser inestable cuando supera el valor de 1,12.

## VIII. REFERENCIAS

Para realizar este documento, nos hemos basado en los siguientes artículos. La búsqueda ha sido realizada a través de Scopus. De ellos, hemos tomado los modelos matemáticos, un poco de literatura, imágenes, conocimiento para la comprensión del tema tratado, etc.:

- [1] Koenders, M. A., & Saso, R. (2016). A mathematical model of cell equilibrium and joint cell formation in multiple myeloma. *Journal of theoretical biology*, 390, 73-79.
- [2] Komarova, S. V., Smith, R. J., Dixon, S. J., Sims, S. M., & Wahl, L. M. (2003). Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*, 33(2), 206-215.
- [3] Ayati, B. P., Edwards, C. M., Webb, G. F., & Wikswo, J. P. (2010). A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone disease. *Biology Direct*, 5(1), 1.
- [4] Heider, U., Hofbauer, L. C., Zavrski, I., Kaiser, M., Jakob, C., & Sezer, O. (2005). Novel aspects of osteoclast activation and osteoblast inhibition in myeloma bone disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 338(2), 687-693.
- [5] Pivonka, P., Zimak, J., Smith, D. W., Gardiner, B. S., Dunstan, C. R., Sims, N. A., ... & Mundy, G. R. (2008). Model structure and control of bone remodeling: a theoretical study. *Bone*, 43(2), 249-263.
- [6] Andersen, T. L., Boissy, P., Sondergaard, T. E., Kupisiewicz, K., Plesner, T., Rasmussen, T., ... & Delaissé, J. M. (2007). Osteoclast nuclei of myeloma patients show chromosome translocations specific for the myeloma cell clone: a new type of cancer-host partnership?. *The Journal of pathology*, 211(1), 10-17.
- [7] Kular, J., Tickner, J., Chim, S. M., & Xu, J. (2012). An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clinical biochemistry*, 45(12), 863-873.
- [8] Simonet, W. S., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Kelley, M. C. M. S., Chang, M. S., Lüthy, R., ... & Shimamoto, G. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89(2), 309-319.
- [9] Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- [10] Roodman, G. D. (1997). Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer*, 80(S8), 1557-1563.
- [11] Hsu, H., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Solovyev, I., Colombero, A., Timms, E., ... & Wang, L. (1999). Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), 3540-3545.
- [12] Pearce, R. N., Sordillo, E. M., Yaccoby, S., Wong, B. R., Liao, D. F., Colman, N., ... & Choi, Y. (2001). Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(20), 11581-11586.
- [13] Yaccoby, S., Pearce, R. N., Johnson, C. L., Barlogie, B., Choi, Y., & Epstein, J. (2002). Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *British journal of haematology*, 116(2), 278-290.
- [14] Roodman, G. D. (1999). Cell biology of the osteoclast. *Experimental hematology*, 27(8), 1229-1241.